

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 5 mg tabletti
Jakavi 10 mg tabletti
Jakavi 15 mg tabletti
Jakavi 20 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jakavi 5 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 5 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 71,45 mg laktoosimonohydraattia.

Jakavi 10 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 10 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 142,90 mg laktoosimonohydraattia.

Jakavi 15 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 15 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 214,35 mg laktoosimonohydraattia.

Jakavi 20 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 20 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 285,80 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Jakavi 5 mg tabletti

Pyöreä, kaareva, valkoinen tai luonnonvalkoinen, halkaisijaltaan noin 7,5 mm:n kokoinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”NVR” ja toisella puolella kaiverrus ”L5”.

Jakavi 10 mg tabletti

Pyöreä, kaareva, valkoinen tai luonnonvalkoinen, halkaisijaltaan noin 9,3 mm:n kokoinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”NVR” ja toisella puolella kaiverrus ”L10”.

Jakavi 15 mg tabletti

Soikea, pyöristetty, valkoinen tai luonnonvalkoinen, noin 15,0 x 7,0 mm:n kokoinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”NVR” ja toisella puolella kaiverrus ”L15”.

Jakavi 20 mg tabletti

Pitkänomainen, pyöristetty, valkoinen tai luonnonvalkoinen, noin 16,5 x 7,4 mm:n kokoinen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”NVR” ja toisella puolella kaiverrus ”L20”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Myelofibroosi (MF)

Jakavi on tarkoitettu primaarista myelofibroosia (krooninen idiopaattinen myelofibroosi), polysytemia veran jälkeistä myelofibroosia tai essentiellin trombosytoosin jälkeistä myelofibroosia sairastavien aikuispotilaiden oireiden tai sairauteen liittyvän splenomegalian hoitoon.

Polysytemia vera (PV)

Jakavi on tarkoitettu sellaisten polysytemia veraa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat resistenttejä hydroksiureahoidolle tai jotka eivät siedä tätä hoitoa.

Käänteishyljintä (GvHD)

Jakavi on tarkoitettu akuutin tai kroonisen käänteishyljinnän hoitoon vähintään 12-vuotiailla potilailla, joilla kortikosteroidihoito tai muu systeeminen hoito ei ole tuottanut riittävää vastetta (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Jakavi-hoidon saa aloittaa vain syöpälääkevalmisteiden käyttöön perehtynyt lääkäri.

Ennen Jakavi-hoidon aloittamista tutkitaan täydellinen verenkuva, johon kuuluu valkosolujen erittelylaskenta.

Täydellistä verenkuva, johon kuuluu valkosolujen erittelylaskenta, on seurattava 2 - 4 viikon välein, kunnes Jakavi-annos vakiintuu, ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Annostus

Aloitusannos

Jakavin suositeltava aloitusannos myelofibroosin (MF) hoidossa perustuu trombosyyttiin (katso Taulukko 1):

Taulukko 1 Aloitusannokset myelofibroosin hoidossa

Trombosyyttiin	Aloitusannos
Yli 200 000/mm ³	20 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa
100 000 - 200 000/mm ³	15 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa
75 000 - < 100 000/mm ³	10 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa
50 000 - < 75 000/mm ³	5 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa

Jakavin suositeltava aloitusannos polysytemia veran (PV) hoidossa on 10 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa.

Jakavin suositeltava aloitusannos akuutin ja kroonisen käänteishyljinnän hoidossa on 10 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa. Jakavi voidaan lisätä kortikosteroideilla ja/tai kalsineuriinin estäjillä jatkettavan hoidon rinnalle.

Annosmuutokset

Annosta voidaan titrata tehon ja turvallisuuden mukaan.

Myelofibroosi ja polysytemia vera

Jos teho katsotaan riittämättömäksi ja veriarvot ovat riittävät, annosta voidaan suurentaa enintään 5 mg kahdesti vuorokaudessa kerrallaan aina kahdesti vuorokaudessa annettavaan 25 mg enimmäisannokseen saakka.

Aloitusannosta ei saa suurentaa ensimmäisten neljän hoitoviikon aikana, eikä annosta saa tämän jälkeen suurentaa tiheämmin kuin 2 viikon välein.

Hoito on lopetettava, jos potilaan trombosyyttiarvo on alle $50 \times 10^9/l$ tai absoluuttinen neutrofiliarvo on alle $0,5 \times 10^9/l$. PV:ssä hoito on myös keskeytettävä, jos hemoglobiiniarvo laskee alle 80 g/l. Kun veriarvot ovat korjautuneet tätä tasoa suuremmiksi, valmisteen annostelu voidaan aloittaa uudelleen käyttäen 5 mg annoksia kahdesti vuorokaudessa, ja annosta voidaan suurentaa vähitellen täydellisen verenkuvan huolellisen seurannan perusteella. Täydelliseen verenkuvaan on kuuluttava myös valkosolujen erittelylaskenta.

Annoksen pienentämistä on harkittava, jos trombosyyttiarvo laskee hoidon aikana taulukossa 2 mainittuihin arvoihin, jotta hoitoa ei jouduttaisi keskeyttämään trombosytopenian vuoksi.

Taulukko 2 Suositeltavat annostukset MF-potilailla trombosytopenian ilmetessä

	Annostus trombosyyttiarvon laskiessa				
	25 mg 2 x / vrk	20 mg 2 x / vrk	15 mg 2 x / vrk	10 mg 2 x / vrk	5 mg 2 x / vrk
Trombosyyttiarvo	Uusi annos				
100 000 - < 125 000/mm ³	20 mg 2 x / vrk	15 mg 2 x / vrk	Ei muutosta	Ei muutosta	Ei muutosta
75 000 - < 100 000/mm ³	10 mg 2 x / vrk	10 mg 2 x / vrk	10 mg 2 x / vrk	Ei muutosta	Ei muutosta
50 000 - < 75 000/mm ³	5 mg 2 x / vrk	5 mg 2 x / vrk	5 mg 2 x / vrk	5 mg 2 x / vrk	Ei muutosta
Alle 50 000/mm ³	Keskeytä	Keskeytä	Keskeytä	Keskeytä	Keskeytä

PV:ssä annoksen pienentämistä on myös harkittava, jos hemoglobiiniarvo laskee alle 120 g/l ja annoksen pienentämistä suositellaan, jos kyseinen arvo laskee alle 100 g/l.

Käänteishyljintä

Jos käänteishyljintää sairastavalla potilaalla on trombosytopenia, neutropenia tai kohonnut kokonaisbilirubiiniarvo, tavanomaisen tukihoidon (mm. kasvutekijöiden, infektiolääkkeiden ja verensiirtojen) antamisen jälkeen voi olla tarpeen pienentää annosta tai keskeyttää hoito tilapäisesti. On suositeltavaa pienentää annosta yhden annostason verran (10 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tai 5 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 5 mg:aan kerran vuorokaudessa). Jos potilas ei siedä Jakavi-hoitoa annoksella 5 mg kerran vuorokaudessa, hoito on keskeytettävä. Tarkat annostussuositukses esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3 Suositeltavat annostukset ruksolitinihoidon aikana kääntheishyljintää sairastavilla potilailla trombosytopenian, neutropenian tai kohonneen kokonaisbilirubiiniarvon ilmetessä

Laboratorioarvo	Suosittelava annostus
Trombosyytti-arvo < 20 000/mm ³	Pienennä Jakavi-annosta yhden annostason verran. Jos trombosyytti-arvo suurenee tasolle $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ seitsemän vuorokauden kuluessa, annosta voidaan suurentaa alkuperäiselle annostasolle. Muussa tapauksessa jatketaan pienennetyn annoksen käyttöä.
Trombosyytti-arvo < 15 000/mm ³	Keskeytä Jakavi-hoito, kunnes trombosyytti-arvo on $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$, ja aloita hoito sitten uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Absoluuttinen neutrofiiliarvo $\geq 500/\text{mm}^3 - < 750/\text{mm}^3$	Pienennä Jakavi-annosta yhden annostason verran. Aloita hoito uudelleen alkuperäisellä annostasolla, jos absoluuttinen neutrofiiliarvo on $> 1\ 000/\text{mm}^3$.
Absoluuttinen neutrofiiliarvo < 500/mm ³	Keskeytä Jakavi-hoito, kunnes absoluuttinen neutrofiiliarvo on $> 500/\text{mm}^3$, ja aloita hoito sitten uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Jos absoluuttinen neutrofiiliarvo on $> 1\ 000/\text{mm}^3$, hoito voidaan aloittaa uudelleen alkuperäisellä annostasolla.
Kokonaisbilirubiiniarvo kohonnut ilman kääntheishyljinnän vaikutusta, ei maksaan kohdistuvaa kääntheishyljintää	$>3,0-5,0 \times$ viitearvojen yläraja (ULN): Jatka Jakavi-hoitoa yhtä annostasoa pienemmällä annoksella, kunnes arvo on $\leq 3,0 \times$ ULN.
	$> 5,0 - 10,0 \times$ ULN: Keskeytä Jakavi-hoito enintään 14 vuorokauden ajaksi, kunnes kokonaisbilirubiiniarvo on $\leq 3,0 \times$ ULN. Jos kokonaisbilirubiiniarvo on $\leq 3,0 \times$ ULN, hoito voidaan aloittaa uudelleen samalla annoksella. Jos arvo ei ole $\leq 3,0 \times$ ULN, kun 14 vuorokautta on kulunut, aloita hoito uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
	$> 10,0 \times$ ULN: Keskeytä Jakavi-hoito, kunnes kokonaisbilirubiiniarvo on $\leq 3,0 \times$ ULN, ja aloita sitten hoito uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Kokonaisbilirubiiniarvo kohonnut kääntheishyljinnän vaikutuksesta, potilaalla maksaan kohdistuvaa kääntheishyljintää	$> 3,0 \times$ ULN: Jatka Jakavi-hoitoa yhtä annostasoa pienemmällä annoksella, kunnes kokonaisbilirubiiniarvo on $\leq 3,0 \times$ ULN.

Annosmuutokset, jos potilas käyttää samanaikaisesti voimakkaita CYP3A4:n estäjiä tai sekä CYP2C9- että CYP3A4-entsyymien estäjiä

Jos ruksolitiniä annetaan yhdessä voimakkaan CYP3A4:n estäjän tai sekä CYP2C9- että CYP3A4-entsyymejä estävän lääkkeen (esim. flukonatsolin) kanssa, ruksolitinihoidon kerta-annosta pienennetään noin 50 % ja lääke otetaan kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.5). Ruksolitinihoidon samanaikaista käyttöä yli 200 mg/vrk flukonatsoliannosten kanssa on vältettävä.

On suositeltavaa seurata veriarvoja ja ruksolitiniin liittyvien haittavaikutusten kliinisiä oireita ja löydöksiä aiempaa tiiviimmin (esim. kahdesti viikossa), kun potilas käyttää voimakasta CYP3A4:n estäjää tai sekä CYP2C9- että CYP3A4-entsyymejä estävää lääkettä.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Erityisiin annosmuutoksiin ei ole tarvetta hoidettaessa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita.

Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), MF-potilaiden trombosyyttiarvoon perustuvaa suositeltavaa aloitusannosta pienennetään noin 50 % ja lääke annetaan kahtena osa-annoksena vuorokaudessa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien PV-potilaiden ja käänteishyljintäpotilaiden suositeltu aloitusannos on 5 mg kahdesti vuorokaudessa. Hoidon turvallisuutta ja tehoa on seurattava huolellisesti ruksolitinihoidon aikana.

Hemodialyysihoidon saavien loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintapotilaiden (ESRD) kohdalla parhaista annosteluvaihtoehdoista on vain rajallisesti tietoa. Tästä potilasryhmästä saatavilla oleviin tietoihin perustuvat farmakokineettiset/farmakodynaamiset mallinnukset viittaavat siihen, että hemodialyysihoidon saavien ESRD-potilaiden aloitusannos MF:ssä on 15 - 20 mg kerta-annos tai kaksi 10 mg annosta 12 tunnin välein hemodialyysin jälkeen ja vain hemodialyysipäivänä. 15 mg kerta-annosta suositellaan MF-potilaille, joiden trombosyyttiarvo on $100 - 200 \times 10^9/l$. 20 mg kerta-annosta tai kahta 10 mg annosta 12 tunnin välein suositellaan MF-potilaille, joiden trombosyyttiarvo on $> 200 \times 10^9/l$. Myöhemmät annokset (kerta-annos tai kaksi 10 mg annosta 12 tunnin välein) annetaan vain hemodialyysipäivinä aina kunkin dialyysikerran jälkeen.

Hemodialyysihoidon saavien ESRD-potilaiden suositeltu aloitusannos PV:ssä on 10 mg kerta-annos tai kaksi 5 mg annosta 12 tunnin välein dialyysihoidon jälkeen ja ainoastaan hemodialyysipäivänä. Nämä annossuositukset perustuvat mallinnoihin ja ESRD-potilailla potilaskohtaista turvallisuutta ja tehoa on seurattava huolellisesti kaikkien annosmuutosten yhteydessä. Peritoneaalidialyysihoidon tai jatkuvaa venovenosista hemofiltratiohoitoa saavien potilaiden kohdalla annostelusta ei ole tietoa (ks. kohta 5.2).

Käänteishyljintää sairastavista potilaista, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, ei ole tietoja.

Maksan vajaatoiminta

Jos MF-potilaalla on maksan vajaatoiminta (asteesta riippumatta), trombosyyttiarvoon perustuvaa suositeltavaa aloitusannosta pienennetään noin 50 % ja lääke annetaan kahtena osa-annoksena vuorokaudessa. Myöhempiä annoksia muutetaan huolellisen turvallisuus- ja tehoseurannan perusteella. Suositeltava aloitusannos PV:n hoidossa on 5 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos potilaalla todetaan ruksolitinihoidon aikana maksan vajaatoiminta, täydellistä verenkuvaa (johon kuuluu valkosolujen erittelylaskenta) on seurattava 1 - 2 viikon välein tai tätä tiiviimmin ensimmäisten kuuden ruksolitinihoitoviikon ajan ja sittemmin kliinisen tarpeen mukaan, kunnes maksan toiminta ja verenkuvat ovat vakiintuneet. Ruksolitinihoidon annosta voidaan titrata sytopeniariskin minimoimiseksi.

Jos potilaalla on käänteishyljintään liittymätön lievä, kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, ruksolitinihoidon aloitusannosta pienennetään 50 % (ks. kohta 5.2).

Jos potilaalla on maksaan kohdistuvaa käänteishyljintää ja kokonaisbilirubiiniarvo on kohonnut tasolle $>3 \times ULN$, veriarterioita on seurattava tiheämmin toksisuuden varalta, ja annoksen pienentämistä yhden annostason verran suositellaan.

Iäkkäät potilaat (≥ 65 vuotta)

Iäkkäille potilaille ei suositella muita annosmuutoksia.

Pediatriiset potilaat

Jakavi-valmisteiden turvallisuutta ja tehoa enintään 18 vuoden ikäisten myelofibroosia tai polysytomia veraa sairastavien lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

Käsitystä Jakavi-valmisteiden turvallisuudesta ja tehosta pediatriisilla (vähintään 12-vuotiailla) käänteishyljintää sairastavilla potilailla tukee näyttö satunnaistetuista vaiheen 3 tutkimuksista REACH2 ja REACH3. Vähintään 12-vuotiailla pediatriisilla käänteishyljintää sairastavilla potilailla Jakavi-annos on sama kuin aikuisilla. Jakavi-valmisteiden tehoa ja turvallisuutta alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Hoidon lopettaminen

Myelofibroosin ja polysytemia veran hoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin hyöty-riskisuhde pysyy positiivisena. Hoito on kuitenkin lopetettava 6 kuukauden kuluttua, jos pernan koko ei ole pienentynyt tai oireet eivät ole helpottuneet hoidon aloittamisen jälkeen.

Ruksolitinihoito suositellaan lopetettavaksi, jos potilaalla on nähty jonkinasteista kliinisen tilan kohentumista, mutta hänen pernansa jää 40 % leveämmäksi verrattuna lähtötasoon (vastaa karkeasti arvioiden pernan tilavuuden kasvua noin 25 %:lla), eikä hänellä enää nähdä konkreettista sairauteen liittyvien oireiden paranemista.

Käänteishyljintää hoidettaessa voidaan harkita Jakavi-annoksen pienentämistä vähitellen, jos potilas on saavuttanut vasteen ja kortikosteroidihoito on lopetettu. On suositeltavaa pienentää Jakavi-annosta 50 % kahden kuukauden välein. Jos käänteishyljinnän oireet ja löydökset uusiutuvat Jakavi-annoksen vähittäisen pienentämisen aikana tai sen jälkeen, on harkittava annoksen suurentamista uudelleen.

Antotapa

Jakavi otetaan suun kautta joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Jos annos jää väliin, potilaan ei pidä ottaa ylimääräistä annosta, vaan seuraava annos otetaan tavanomaiseen tapaan lääkemääräyksen mukaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus ja imetys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myelosuppressio

Jakavi-hoito voi aiheuttaa hematologisia haittavaikutuksia kuten trombosytopeniaa, anemiaa ja neutropeniaa. Ennen Jakavi-hoidon aloittamista tutkitaan täydellinen verenkuva, johon kuuluu valkosolujen erittelylaskenta. Hoito on lopetettava, jos MF-potilaan trombosyyttiarvo on alle $50 \times 10^9/l$ tai absoluuttinen neutrofiiliarvo on alle $0,5 \times 10^9/l$ (ks. kohta 4.2).

On todettu, että trombosytopenian kehittyminen hoidon aikana on todennäköisempää, jos MF-potilaan trombosyyttiarvot ovat hoidon alussa alhaiset ($< 200 \times 10^9/l$).

Trombosytopenia on yleensä korjautuvaa, ja sitä hoidetaan yleensä pienentämällä annosta tai keskeyttämällä Jakavi-hoito tilapäisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Trombosyyttisiirrot voivat kuitenkin olla aiheellisia kliinisen tarpeen mukaan.

Jos potilaalle kehittyy anemia, verensiirto voi olla tarpeen. Myös annosmuutoksia tai hoidon keskeyttämistä voi olla tarpeen harkita, jos potilaalle kehittyy anemia.

Potilailla, joiden hemoglobiiniarvo on alle 100 g/l hoidon aloitusvaiheessa, on suurempi riski hemoglobiinipitoisuuden putoamiselle alle 80 g/l hoidon aikana verrattuna potilaisiin, joiden hemoglobiinipitoisuus lähtötasossa on tätä korkeampi (79,3 % vs 30,1 %). Tavallista tiheämpää veriarvojen sekä Jakaviin liittyvien haittavaikutusten kliinisten löydösten ja oireiden seuranta suositellaan hoidettaessa potilaita, joiden hemoglobiiniarvo on lähtötasossa alle 100 g/l.

Neutropenia (absoluuttinen neutrofiiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$) oli yleensä korjautuvaa, ja sitä hoidettiin keskeyttämällä Jakavi-hoito tilapäisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Täydellistä verenkuvaa on seurattava kliinisen tarpeen mukaan, ja annosta on muutettava tarvittavaan tapaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Infektiot

Jakavilla hoidetuilla potilailla on esiintynyt vakavia bakteeri-, mykobakteeri-, sieni-, virus- ja muita opportunistisia infektoita. Vakavien infektioiden kehittymisriskiä potilaille on arvioitava. Lääkärin on seurattava Jakavi-hoitoa saavia potilaita huolellisesti infektioiden oireiden ja löydösten varalta ja aloitettava asianmukainen hoito ripeästi. Jakavi-hoitoa ei saa aloittaa, ennen kuin aktiiviset vakavat infektiot ovat korjautuneet.

Tuberkuloosia on raportoitu Jakavia saaneilla potilailla. Ennen hoidon aloittamista potilaat tulee arvioida aktiivisen ja inaktiivisen ("piilevän") tuberkuloosin varalta paikallisten suositusten mukaisesti. Arviointiin voivat kuulua sairaushistoria, mahdollinen aiempi tuberkuloosialtistus ja/tai soveltuvat tutkimukset kuten keuhkojen röntgentutkimus, tuberkuliinitesti ja/tai gammainterferonierityksen määrittäminen. Lääkäreitä muistutetaan virheellisen negatiivisen tuberkuliini-ihotestituloksen riskistä, erityisesti potilailla jotka ovat vaikeasti sairaita tai joilla on heikentynyt immuunivaste.

Hepatiitti B -viruskuorman (HBV-DNA-tiitterin) kasvua, joko alaniiniaminotransferaasi- ja aspartaattiaminotransferaasiarvojen nousun kera tai ilman sitä, on raportoitu kroonista HBV-infektiota sairastavilla, Jakavi-hoitoa saavilla potilailla. HBV-infektion seulontaa suositellaan ennen Jakavi-hoidon aloittamista. Potilaita, joilla on krooninen HBV-infektio, on hoidettava ja seurattava kliinisten hoitosuositusten mukaisesti.

Vyöruusu

Lääkärin on kerrottava potilaille vyöruusun varhaisoireista ja -löydöksistä ja kerrottava heille, että hoitoon on hakeuduttava mahdollisimman varhain.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia

Progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML) on raportoitu käytettäessä Jakavia. Lääkäreiden tulee olla erityisen valppaana sellaisten PML:ään viittaavien oireiden suhteen, joita potilaat eivät välttämättä huomaa (esim. kognitiiviset, neurologiset tai psykiatriset oireet tai merkit). Potilaita on seurattava uusien tai pahenevien oireiden tai merkkien varalta. Jos näitä oireita/merkkejä havaitaan, on harkittava neurologin konsultointia sekä asianmukaisia PML-diagnoosiin liittyviä toimenpiteitä. Jos PML:ää epäillään, hoito on keskeytettävä kunnes PML on poissuljettu.

Lipidiarvojen poikkeavuudet/kohoaminen

Jakavi-hoitoon on liittynyt lipidiarvojen, mukaan lukien kokonaiskolesteroli-, HDL-kolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyseridiarvojen, nousua. Lipidiarvojen seuranta ja dyslipidemian hoitoa suositellaan hoitosuositusten mukaisesti.

Merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat (MACE)

Suurella satunnaistetussa, aktiivisesti kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin tofasitinibin (toinen JAK:n estäjä) käyttöä nivelreuman hoidossa 50-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, joilla oli lisäksi vähintään yksi sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijä, havaittiin suurempi merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien, eli sydän- ja verisuoniperäisten kuolemien, ei-fataalien sydäninfarktien ja ei-fataalien aivoinfarktien ilmaantuvuus tofasitinibia saaneilla potilailla verrattuna tuumorinekroositekijän (TNF) estäjiä saaneisiin.

Jakavia saaneilla potilailla on ilmoitettu merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumia. Ennen Jakavi-hoidon aloitusta tai jatkamista on huomioitava hoitoon liittyvät hyödyt ja riskit kyseiselle potilaalle erityisesti, jos potilas on täyttänyt 65 vuotta tai jos hän tupakoi tai on aiemmin tupakoinut pitkäaikaisesti, tai jos hänellä on ennestään aterosklerootinen sydän- ja verisuonitauti tai muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä.

Tromboosi

Suuressa satunnaistetussa, aktiivisesti kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin tofasitinibin (toinen JAK:n estäjä) käyttöä nivelreuman hoidossa 50-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, joilla oli lisäksi vähintään yksi sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijä, havaittiin tofasitinibia saaneilla potilailla annosriippuvaisesti enemmän tromboembolisia laskimotapahtumia (VTE), mukaan lukien syvä laskimotromboosi (DVT) ja keuhkoembolia (PE), verrattuna TNF:n estäjiä saaneisiin.

Jakavia saaneilla potilailla on ilmoitettu syviä laskimotrombooseja (DVT) ja keuhkoembolioita (PE). Kliinisissä tutkimuksissa Jakavilla hoidetuilla MF- ja PV-potilailla tromboembolisten tapahtumien ilmaantuvuus oli vastaava kuin verrokkiryhmässä.

Ennen Jakavi-hoidon aloitusta tai jatkamista on huomioitava hoitoon liittyvät hyödyt ja riskit kyseiselle potilaalle erityisesti, jos potilaalla on sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (ks. myös kohta 4.4 ”Merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat (MACE)”).

Jos potilaalle ilmaantuu tromboosiin viittaavia oireita, hänet on tutkittava viipymättä ja hoidettava asianmukaisesti.

Toinen primaarimaligniteetti

Suuressa satunnaistetussa, aktiivisesti kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin tofasitinibin (toinen JAK:n estäjä) käyttöä nivelreuman hoidossa 50-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, joilla oli lisäksi vähintään yksi sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijä, havaittiin tofasitinibia saaneilla potilailla enemmän maligniteetteja, erityisesti keuhkosityöpiä, lymfoomia ja ei-melanoomatyypisiä ihosyöpiä (NMSC) verrattuna TNF:n estäjiä saaneisiin.

JAK:n estäjiä, myös Jakavia, saaneilla potilailla on ilmoitettu lymfoomia ja muita maligniteetteja.

Ei-melanoomatyypisiä ihosyöpätapauksia (NMSC), mukaan lukien tyvisolu-, okasolu- ja merkelinsolukarsinooma, on raportoitu ruksolitinihoitoa saaneilla potilailla. Useimmat näistä MF- ja PV-potilaista olivat saaneet pitkäaikaista hydroksiureahoitoa ja heillä oli jo aikaisemmin esiintynyt NMSC:tä tai premaligneja ihovaurioita. Säännönmukaisesti toistuvien ihotutkimusten suorittamista suositellaan potilaille, joilla on suurentunut ihosyövän riski.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Jakavi-aloitusannosta on pienennettävä, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Hemodialyysihoidon saavilla loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintapotilailla aloitusannos MF:n hoidossa perustuu trombosyyttiarvoon, kun taas PV:n hoidossa suositeltava aloitusannos on 10 mg:n kerta-annos (ks. kohta 4.2). Myöhemmät annokset (20 mg kerta-annos tai kaksi 10 mg annosta 12 tunnin välein MF-potilailla; 10 mg kerta-annos tai kaksi 5 mg annosta 12 tunnin välein PV-potilailla) annetaan vain hemodialyysipäivinä aina kunkin dialyysikerran jälkeen. Muiden annosmuutosten yhteydessä turvallisuutta ja tehoa on seurattava huolellisesti (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Jakavi-aloitusannosta on pienennettävä noin 50 % MF:n ja PV:n hoidossa, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta. Muiden annosmuutosten on perustuttava lääkevalmisteen turvallisuuteen ja tehoon. Käänteishyljintää sairastavilla potilailla, joilla on käänteishyljintään liittymätön maksan vajaatoiminta, Jakavin aloitusannosta on pienennettävä noin 50 % (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Yhteisvaikutukset

Jos Jakavia aiotaan käyttää yhdessä voimakkaan CYP3A4:n estäjän tai sekä CYP3A4- että CYP2C9-entsyymejä estävän lääkkeen (esim. flukonatsolin) kanssa, Jakavin kerta-annosta pienennetään noin 50 % ja lääke otetaan kahdesti vuorokaudessa (seurantatiheys, ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Sytoreduktiivisten hoitojen ja Jakavin samanaikainen käyttö oli yhteydessä sytopenioihin, jotka olivat hoidettavissa (ks. kohta 4.2 annosmuutokset sytopenioiden aikana).

Hoidon lopetusoireet

Jakavi-hoidon keskeyttämisen tai lopettamisen jälkeen MF:n oireet voivat uusiutua noin yhden viikon kuluessa. Joillakin Jakavi-hoidon lopettaneilla potilailla on esiintynyt vaikeita haittatapahtumia, etenkin, jos heillä on ollut samanaikaisesti jokin akuutti sairaus. Jakavi-hoidon äkillisen lopettamisen mahdollista osuutta kyseisiin tapahtumiin ei ole selvitetty. Jos hoitoa ei tarvitse lopettaa äkillisesti, voidaan harkita Jakavi-annoksen pienentämistä vähitellen. Annoksen vähittäisen pienentämisen hyötyjä ei tosin ole osoitettu.

Apuaineet

Jakavi sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Ruksolitinibi poistuu elimistöstä CYP3A4:n ja CYP2C9:n katalysoiman metabolian kautta. Kyseisiä entsyymejä estävät lääkevalmisteet voivat siten lisätä potilaan altistusta ruksolitinibille.

Ruksolitinibiannoksen pienentämiseen johtavat yhteisvaikutukset

CYP3A4:n estäjät

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät (esim. (mutta ei ainoastaan) bosepreviiri, klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, lopinaviiri/ritonaviiri, ritonaviiri, mibefradiili, nefatsodoni, nelfinaviiri, posakonatsoli, sakinaviiri, telapreviiri, telitromysiini, vorikonatsoli)

Terveillä henkilöillä ruksolitinibin (10 mg kerta-annos) anto yhdessä voimakkaan CYP3A4:n estäjän (ketokonatsolin) kanssa suurensi ruksolitinibin C_{max} -arvoa 33 % ja sen AUC-arvoa 91 % verrattuna tilanteeseen, jossa ruksolitinibia käytettiin yksinään. Ketokonatsolin samanaikainen anto pidensi puoliintumisaikaa 3,7 tunnista 6,0 tuntiin.

Jos ruksolitinibia käytetään yhdessä voimakkaan CYP3A4:n estäjän kanssa, ruksolitinibin kerta-annosta pienennetään noin 50 % ja lääke otetaan kahdesti vuorokaudessa.

Potilaita seurataan huolellisesti (esim. kahdesti viikossa) sytopenioiden varalta, ja annosta titrataan turvallisuuden ja tehon mukaan (ks. kohta 4.2).

Sekä CYP2C9- että CYP3A4-entsyymejä estävät lääkkeet

Terveillä henkilöillä ruksolitinibin (10 mg kerta-annos) anto yhdessä sekä CYP2C9- että CYP3A4-entsyymejä estävän flukonatsolin kanssa suurensi ruksolitinibin C_{max} -arvoa 47 % ja sen AUC-arvoa 232 % verrattuna tilanteeseen, jossa ruksolitinibia käytettiin yksinään.

Annoksen pienentämistä 50 %:lla on harkittava käytettäessä lääkkeitä, jotka ovat sekä CYP2C9:n että CYP3A4:n estäjiä (esim. flukonatsoli). Ruksolitinibin samanaikaista käyttöä yli 200 mg/vrk flukonatsoliannosten kanssa on vältettävä.

Entsyymejä indusoiivat aineet

CYP3A4:n indusorit [esim. (mutta ei ainoastaan) avasimibi, karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifabutiini, rifampiini (rifampisiini), mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)]

Potilaita on seurattava huolellisesti, ja annosta säädettävä turvallisuuden ja tehon mukaan (ks. kohta 4.2).

Kun terveille henkilöille annettiin ruksolitinibia (50 mg kerta-annos), kun he olivat ensin käyttäneet voimakasta CYP3A4:n indusorina toimivaa rifampisiinia (600 mg vuorokausiannos 10 päivän ajan), ruksolitinibin AUC-arvo oli 70 % pienempi verrattuna tilanteeseen, jossa ruksolitinibihoitoa käytettiin yksinään. Altistus ruksolitinibin aktiivisille metaboliiteille ei muuttunut. Ruksolitinibin farmakodynaaminen aktiivisuus pysyi kaiken kaikkiaan ennallaan, mikä viittaa siihen, että CYP3A4:n induktiolla oli hyvin vähäinen vaikutus farmakodynamiikkaan. Yhteisvaikutus voi johtua suuresta ruksolitinibiannoksesta, jolloin farmakodynaamisia vaikutuksia voi esiintyä lähellä E_{max} -arvoa. On mahdollista, että yksittäisen potilaan ruksolitinibiannosta on suurennettava, jos hänelle aloitetaan hoito voimakkaalla entsyymi-induktorilla.

Muut huomioon otettavat, ruksolitinibihoitoon vaikuttavat yhteisvaikutukset

Heikot tai kohtalaiset CYP3A4:n estäjät (esim. (mutta ei ainoastaan) siprofloksasiini, erytromysiini, amprenaviiri, atatsanaviiri, diltiatseemi, simetidiini)

Terveillä henkilöillä ruksolitinibin (10 mg kerta-annos) anto yhdessä erytromysiinin kanssa (500 mg erytromysiiniä kahdesti vuorokaudessa 4 päivän ajan) suurensi ruksolitinibin C_{max} -arvoa 8 % ja sen AUC-arvoa 27 % verrattuna tilanteeseen, jossa ruksolitinibia käytettiin yksinään.

Annosmuutoksia ei suositella, kun ruksolitinibia käytetään yhdessä heikon tai kohtalaisen CYP3A4:n estäjän (esim. erytromysiinin) kanssa. Potilaita on kuitenkin seurattava huolellisesti sytopenioiden varalta, kun kohtalaisen CYP3A4:n estäjän käyttö aloitetaan.

Ruksolitinibin vaikutukset muihin lääkkeisiin

P-glykoproteiinin ja muiden kuljettajaproteiinien kuljettamat aineet

Ruksolitinibi saattaa estää P-glykoproteiinin (P-gp:n) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP:n) toimintaa suolessa. Tämä voi lisätä systeemistä altistusta näiden kuljettajaproteiinien substraateille, kuten dabigatraanieteksilatille, siklosporiinille, rosuvastatiinille sekä mahdollisesti digoksiinille. Tällaisten lääkeaineiden osalta suositellaan hoidon seuranta (therapeutic drug monitoring, TDM) tai kliinistä seuranta.

On mahdollista, että P-gp:n ja BCRP:n toiminnan mahdollinen estyminen suolessa voidaan minimoida pitämällä eri lääkkeiden annon välinen aika mahdollisimman pitkänä.

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä suoritetun tutkimuksen perusteella ruksolitinibi ei estä CYP3A4:n substraattina toimivan, suun kautta otetun midatsolaamin metaboliaa. Näin ollen kasvanutta altistusta CYP3A4:n substraateille ei oleteta esiintyvän, jos niitä käytetään yhdessä ruksolitinibin kanssa. Toisen terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä suoritetun tutkimuksen perusteella ruksolitinibi ei vaikuta suun kautta otettavan, etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia sisältävän ehkäisyvalmisteen farmakokinetiikkaan. Näin ollen samanaikaisesti käytetyn ruksolitinibin ei oleteta heikentävän edellä mainitun yhdistelmän ehkäisytehoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Jakavin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että ruksolitinibi on alkio- ja sikiötoksinen. Teratogeenisuutta ei ole havaittu kanilla eikä rotalla. Altistusmarginaalit olivat kuitenkin pienet suhteessa suurimpaan kliinisesti käytettävään annokseen, joten tulosten sovellettavuus käyttöön ihmisillä on siten rajallinen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Varmuuden vuoksi Jakavin käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Jakavi-hoidon aikana. Jos raskaus alkaa Jakavi-hoidon aikana, on tehtävä potilaskohtainen riski-hyötyarvio ja potilaalle on annettava huolellista neuvontaa sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä (ks. kohta 5.3).

Imetys

Jakavia ei pidä käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3) ja imetys on lopetettava, kun hoito aloitetaan. Ei tiedetä, erittyvätkö ruksolitinibi ja/tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet ruksolitinibin ja sen metaboliittien erittyvän maitoon (ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys

Ruksolitinibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Jakavi ei ole sedatiivinen. Jos potilasta huimaa Jakavin ottamisen jälkeen, hänen on kuitenkin vältettävä ajamista ja koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Myelofibroosi

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat trombosytopenia ja anemia.

Hematologisia haittavaikutuksia [kaikki Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) -luokituksen vaikeusasteet] olivat anemia (83,8 %), trombosytopenia (80,5 %) ja neutropenia (20,8 %).

Anemia, trombosytopenia ja neutropenia ovat annosriippuvaisia.

Kolme yleisintä ei-hematologista haittavaikutusta olivat mustelmanmuodostus (33,3 %), muut verenvuodot (mukaan lukien nenäverenvuoto, toimenpiteiden jälkeiset verenvuodot ja verivirtsaisuus) (24,3 %) ja huimaus (21,9 %).

Kolme yleisintä ei-hematologista laboratorioarvojen poikkeavuutta, jotka todettiin hoidon haittavaikutuksina, olivat ALAT-arvon suureneminen (40,7 %), ASAT-arvon suureneminen (31,5 %) ja hypertriglyseridemia (25,2 %). MF-potilailla suoritetuissa faasin 3 tutkimuksissa ei havaittu CTCAE-luokituksen asteen 3 tai 4 hypertriglyseridemiaa tai kohonneita ASAT-arvoja eikä CTCAE-luokituksen asteen 4 kohonneita ALAT-arvoja eikä hyperkolesterolemiaa.

30,0 % potilaista keskeytti hoidon mistä tahansa syystä johtuneen haittatapahtuman vuoksi.

Polysytomia vera

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat anemia ja ALAT-arvon suureneminen.

Hematologisina haittavaikutuksina (mitä tahansa CTCAE-luokituksen vaikeusastetta olevia) todettiin anemiaa (61,8 %), trombosytopeniaa (25,0 %) ja neutropeniaa (5,3 %). CTCAE-luokituksen asteen 3 tai 4 anemiaa ja trombosytopeniaa raportoitiin 2,9 %:lla ja 2,6 %:lla potilaista.

Kolme yleisintä ei-hematologista haittavaikutusta olivat painon nousu (20,3 %), huimaus (19,4 %) ja päänsärky (17,9 %).

Kolme yleisintä ei-hematologista laboratorioarvopoikkeavuutta (mitä tahansa CTCAE-luokituksen vaikeusastetta olevia), jotka todettiin hoidon haittavaikutuksina, olivat kohonnut ALAT-arvo (45,3 %), kohonnut ASAT-arvo (42,6 %) ja hyperkolesterolemia (34,7 %). Potilailla ei havaittu CTCAE-luokituksen asteen 4 kohonneita ALAT-arvoja eikä hyperkolesterolemiaa, mutta yksi CTCAE-luokituksen asteen 4 ASAT-arvon kohoamistapaus havaittiin.

19,4 % potilaista keskeytti hoidon mistä tahansa syystä johtuneen haittatapahtuman vuoksi.

Akuutti käännteishyljintä

Kaiken kaikkiaan yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat trombosytopenia, anemia ja neutropenia.

Hematologisten laboratorioarvojen poikkeavuuksia, jotka todettiin hoidon haittavaikutuksina, olivat trombosytopenia (85,2 %), anemia (75,0 %) ja neutropenia (65,1 %). Asteen 3 anemiaa ilmoitettiin 47,7 %:lla potilaista (aste 4 ei sovellettavissa CTCAE-luokituksen version 4.03 mukaisesti). Asteen 3 trombosytopeniaa ilmoitettiin 31,3 %:lla potilaista ja asteen 4 trombosytopeniaa 47,7 %:lla potilaista.

Kolme yleisintä ei-hematologista haittavaikutusta olivat sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttama infektio (32,3 %), sepsis (25,4 %) ja virtsatieinfektiot (17,9 %).

Kolme yleisintä ei-hematologisten laboratorioarvojen poikkeavuutta, jotka todettiin hoidon haittavaikutuksina, olivat kohonnut ALAT-arvo (54,9 %), kohonnut ASAT-arvo (52,3 %) ja hyperkolesterolemia (49,2 %). Useimmat olivat astetta 1 tai 2.

29,4 % potilaista keskeytti hoidon mistä tahansa syystä johtuneen haittatapahtuman vuoksi.

Krooninen käännteishyljintä

Kaiken kaikkiaan yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat anemia, hyperkolesterolemia ja kohonnut ASAT-arvo.

Hematologisten laboratorioarvojen poikkeavuuksia, jotka todettiin hoidon haittavaikutuksina, olivat anemia (68,6 %), trombosytopenia (34,4 %) ja neutropenia (36,2 %). Asteen 3 anemiaa ilmoitettiin 14,8 %:lla potilaista (aste 4 ei sovellettavissa CTCAE-luokituksen version 4.03 mukaisesti). Asteen 3 neutropeniaa ilmoitettiin 9,5 %:lla potilaista ja asteen 4 neutropeniaa 6,7 %:lla potilaista.

Kolme yleisintä ei-hematologista haittavaikutusta olivat hypertensio (15,0 %), päänsärky (10,2 %) ja virtsatieinfektiot (9,3 %).

Kolme yleisintä ei-hematologisten laboratorioarvojen poikkeavuutta, jotka todettiin hoidon haittavaikutuksina, olivat hyperkolesterolemia (52,3 %), kohonnut ASAT-arvo (52,2 %) ja kohonnut ALAT-arvo (43,1 %). Useimmat olivat astetta 1 tai 2.

18,1 % potilaista keskeytti hoidon mistä tahansa syystä johtuneen haittatapahtuman vuoksi.

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettujen haittavaikutusten luettelotaulukko

Jakavin turvallisuutta MF-potilailla arvioitiin kahden vaiheen 3 tutkimuksen (COMFORT-I ja COMFORT-II) pitkäaikaisseurantatietojen perusteella. Mukana oli tietoja potilaista, jotka oli aluksi satunnaistettu ruksolitinibihoitoon (n = 301), ja potilaista, jotka saivat ruksolitinibia siirryttyään vertailuhoidosta ruksolitinibihoitoon (n = 156). Mediaanialtistus, johon MF-potilailla todettujen haittavaikutusten yleisyysluokitus perustuu, oli 30,5 kk (vaihteluväli 0,3–68,1 kk).

Jakavin turvallisuutta PV-potilailla arvioitiin kahden vaiheen 3 tutkimuksen (RESPONSE ja RESPONSE 2) pitkäaikaisseurantatietojen perusteella. Mukana oli tietoja potilaista, jotka oli aluksi satunnaistettu ruksolitinibihoitoon (n = 184), ja potilaista, jotka saivat ruksolitinibia siirryttyään vertailuhoidosta ruksolitinibihoitoon (n = 156). Mediaanialtistus, johon PV-potilailla todettujen haittavaikutusten yleisyysluokitus perustuu, oli 41,7 kk (vaihteluväli 0,03–59,7 kk).

Jakavin turvallisuutta akuutin käänteishyljinnän hoidossa arvioitiin vaiheen 3 REACH2-tutkimuksessa. Mukana oli tietoja potilaista, jotka oli aluksi satunnaistettu Jakavi-hoitoon (n = 152), ja potilaista, jotka saivat Jakavia siirryttyään parhaasta saatavilla olevasta hoidosta Jakavi-hoitoon (n = 49). Mediaanialtistus, johon haittavaikutusten yleisyysluokitus perustuu, oli 8,9 viikkoa (vaihteluväli 0,3–66,1 viikkoa).

Jakavin turvallisuutta kroonisen käänteishyljinnän hoidossa arvioitiin vaiheen 3 REACH3-tutkimuksessa. Mukana oli tietoja potilaista, jotka oli aluksi satunnaistettu Jakavi-hoitoon (n = 165), ja potilaista, jotka saivat Jakavia siirryttyään parhaasta saatavilla olevasta hoidosta Jakavi-hoitoon (n = 61). Mediaanialtistus, johon haittavaikutusten yleisyysluokitus perustuu, oli 41,4 viikkoa (vaihteluväli 0,7–127,3 viikkoa).

Kliinisessä tutkimusohjelmassa haittavaikutusten vaikeusaste arvioitiin CTCAE-luokituksen perusteella ja käyttäen seuraavia määritelmiä: aste 1 = lievä, aste 2 = keskivaikea, aste 3 = vaikea, aste 4 = henkeä uhkaava tai invalidisoiva ja aste 5 = kuolema.

Kliinisissä tutkimuksissa MF:n ja PV:n hoidon yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset (taulukko 4) ja akuutin ja kroonisen käänteishyljinnän hoidon yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset (taulukko 5) esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Haittavaikutukset on luokiteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa niiden yleisyyden mukaan yleisimmistä alkaen. Kunkin haittavaikutuksen kohdalla mainittava yleisyysluokka perustuu seuraavaan käytäntöön: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 4 Faasin 3 tutkimuksissa MF:n ja PV:n hoidon yhteydessä raportoitujen haittavaikutusten yleisyyssuokitukset

Haittavaikutus	Yleisyyssuokitus MF-potilailla	Yleisyyssuokitus PV-potilailla
Infektiot		
Virtsatietulehdukset ^d	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Vyöruusu ^d	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Keuhkokuume	Hyvin yleinen	Yleinen
Sepsis	Yleinen	Melko harvinainen
Tuberkuloosi	Melko harvinainen	Tuntematon ^e
HBV:n reaktivaatio	Tuntematon ^e	Melko harvinainen
Veri ja imukudos^{a,d}		
Anemia^a		
CTCAE ^c -luokituksen aste 4 (< 65 g/l)	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
CTCAE ^c -luokituksen aste 3 (< 80–65 g/l)	Hyvin yleinen	Yleinen
Mikä tahansa CTCAE ^c -luokituksen aste	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Trombosytopenia^a		
CTCAE ^c -luokituksen aste 4 (< 25x 10 ⁹ /l)	Yleinen	Melko harvinainen
CTCAE ^c -luokituksen aste 3 (50–25 x 10 ⁹ /l)	Hyvin yleinen	Yleinen
Mikä tahansa CTCAE ^c -luokituksen aste	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Neutropenia^a		
CTCAE ^c -luokituksen aste 4 (< 0,5 x 10 ⁹ /l)	Yleinen	Melko harvinainen
CTCAE ^c -luokituksen aste 3 (< 1,0–0,5 x 10 ⁹ /l)	Yleinen	Melko harvinainen
Mikä tahansa CTCAE ^c -luokituksen aste	Hyvin yleinen	Yleinen
Pansytopenia^{a,b}		
Verenvuoto (mikä tahansa verenvuoto, mukaan lukien kallonsisäiset ja ruoansulatuskanavan verenvuodot, mustelmat ja muut verenvuodot)	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Mustelmat	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruoansulatuskanavan verenvuoto	Hyvin yleinen	Yleinen
Kallonsisäinen verenvuoto	Yleinen	Melko harvinainen
Muut verenvuodot (mukaan lukien nenäverenvuoto, toimenpiteiden jälkeiset verenvuodot ja verivirtsaisuus)	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen

Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
Hyperkolesterolemia ^a Mikä tahansa CTCAE ^c - luokituksen aste	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypertriglyseridemia ^a Mikä tahansa CTCAE ^c - luokituksen aste	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Painon nousu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hermosto		
Huimaus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Päänsärky	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruoansulatuselimistö		
Kohonnut lipaasiarvo, mikä tahansa CTCAE ^c -luokituksen aste	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ummetus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ilmavaivat	Yleinen	Yleinen
Maksa ja sappi		
Kohonnut ALAT-arvo ^a		
CTCAE ^c -luokituksen aste 3 (> 5 x - 20 x ULN)	Yleinen	Yleinen
Mikä tahansa CTCAE ^c - luokituksen aste	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kohonnut ASAT-arvo ^a		
Mikä tahansa CTCAE ^c - luokituksen aste	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Verisuonisto		
Hypertensio	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
^a Esiintymistiheys perustuu lähtötasoon verrattuna uusiin tai vaikeutuneisiin laboratorioarvojen poikkeavuuksiin.		
^b Pansytopenia määritellään seuraavasti: laboratoriokokeissa samanaikaisesti hemoglobiini < 100 g/l, trombosyytit < 100 x 10 ⁹ /l ja neutrofiilit < 1,5 x 10 ⁹ /l (tai neutrofiiliarvon puuttuessa matalat veren valkosoluarvot, aste 2)		
^c Common Terminology Criteria for Adverse Events -luokituksen (CTCAE) versio 3.0; aste 1 = lievä, aste 2 = keskivaikea, aste 3 = vaikea, aste 4 = henkeä uhkaava		
^d Näistä haittavaikutuksista kerrotaan tekstiosassa.		
^e Markkinoilletulon jälkeen ilmoitettu haittavaikutus.		

Hoidon lopettamisen yhteydessä MF:n oireet kuten uupumus, luukipu, kuume, kutina, yöhikoilu, oireinen splenomegalia ja painon lasku saattavat uusiutua MF-potilailla. Kliinisissä MF-tutkimuksissa MF:n kokonaisoirepistemäärä palautui vähitellen lähtötasolle 7 päivän kuluessa hoidon lopettamisesta (ks. kohta 4.4).

Taulukko 5 Käänteishyljintää koskeneissa vaiheen 3 tutkimuksissa raportoitujen haittavaikutusten yleisyyden luokitus

	Akuutti käänteishyljintä (REACH2)	Krooninen käänteishyljintä (REACH3)
Haittavaikutus	Yleisyyden luokitus	Yleisyyden luokitus
Infektiot		
CMV-infektiot	Hyvin yleinen	Yleinen
CTCAE ³ -luokituksen aste ≥ 3	Hyvin yleinen	Yleinen
Sepsis	Hyvin yleinen	-
CTCAE-luokituksen aste ≥ 3	Hyvin yleinen	-
Virtsatieinfektiot	Hyvin yleinen	Yleinen
CTCAE-luokituksen aste ≥ 3	Yleinen	Yleinen
BK-viruksen aiheuttamat infektiot	-	Yleinen
CTCAE-luokituksen aste ≥ 3	-	Melko harvinainen
Veri ja imukudos		
Trombosytopenia ¹	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
CTCAE-luokituksen aste 3	Hyvin yleinen	Yleinen
CTCAE-luokituksen aste 4	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Anemia ¹	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
CTCAE-luokituksen aste 3	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Neutropenia ¹	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
CTCAE-luokituksen aste 3	Hyvin yleinen	Yleinen
CTCAE-luokituksen aste 4	Hyvin yleinen	Yleinen
Pansytopenia ^{1,2}	Hyvin yleinen	-
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
Hyperkolesterolemia ¹	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
CTCAE-luokituksen aste 3	Yleinen	Yleinen
CTCAE-luokituksen aste 4	Yleinen	Melko harvinainen
Painonnousu	-	Yleinen
CTCAE-luokituksen aste ≥ 3	-	Ei oleellinen ⁵
Hermosto		
Päänsärky	Yleinen	Hyvin yleinen
CTCAE-luokituksen aste ≥ 3	Melko harvinainen	Yleinen
Verisuonisto		
Hypertensio	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
CTCAE-luokituksen aste ≥ 3	Yleinen	Yleinen
Ruoansulatuselimistö		
Kohonnut lipaasiarvo ¹	-	Hyvin yleinen
CTCAE-luokituksen aste 3	-	Yleinen
CTCAE-luokituksen aste 4	-	Melko harvinainen
Kohonnut amylaasiarvo ¹	-	Hyvin yleinen
CTCAE-luokituksen aste 3	-	Yleinen
CTCAE-luokituksen aste 4	-	Yleinen
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	-
CTCAE-luokituksen aste ≥ 3	Melko harvinainen	-
Ummetus	-	Yleinen
CTCAE-luokituksen aste ≥ 3	-	Ei oleellinen ⁵
Maksa ja sappi		
Kohonnut ALAT-arvo ¹	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
CTCAE-luokituksen aste 3	Hyvin yleinen	Yleinen
CTCAE-luokituksen aste 4	Yleinen	Melko harvinainen
Kohonnut ASAT-arvo ¹	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
CTCAE-luokituksen aste 3	Yleinen	Yleinen
CTCAE-luokituksen aste 4	Ei oleellinen ⁵	Melko harvinainen

Luusto, lihakset ja sidekudos		
Kohonnut veren kreatiini-fosfokinaasiarvo ¹	-	Hyvin yleinen
CTCAE-luokituksen aste 3	-	Yleinen
CTCAE-luokituksen aste 4	-	Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet		
Kohonnut veren kreatiniiniarvo ¹	-	Hyvin yleinen
CTCAE-luokituksen aste 3	-	Yleinen
CTCAE-luokituksen aste 4	-	Ei oleellinen ⁵
¹	Esiintymistiheys perustuu lähtötasoon verrattuna uusiin tai vaikeutuneisiin laboratorioarvojen poikkeavuuksiin.	
²	Pansytopenia määritellään seuraavasti: laboratoriotesteissä samanaikaisesti hemoglobiini < 100 g/l, trombosyytit < 100 x 10 ⁹ /l ja neutrofiilit < 1,5 x 10 ⁹ /l (tai neutrofiiliarvon puuttuessa matalat veren valkosoluarvot, aste 2).	
³	CTCAE-luokituksen versio 4.03.	
⁴	Asteen ≥ 3 sepsis sisältää 20 tapahtumaa (10 %), joiden aste oli 5.	
⁵	Ei oleellinen: ei ilmoitettuja tapauksia	

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Anemia

Vaiheen 3 kliinisissä MF-tutkimuksissa ensimmäisen vähintään CTCAE-astetta 2 edustavan anemian alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 1,5 kk. Yksi potilas (0,3 %) lopetti hoidon anemian vuoksi.

Ruksolitinihoitoa saaneiden potilaiden hemoglobiiniarvon keskilasku saavutti matalimman arvonsa (noin 10 g/l alle lähtötason) 8 - 12 hoitoviikon jälkeen, minkä jälkeen arvo korjautui vähitellen uudelle vakaalle tasolle noin 5 g/l lähtötasoarvojen alapuolelle. Tätä ilmiötä todettiin riippumatta siitä, saiko potilas hoidon aikana verensiirron.

Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa COMFORT-I-tutkimuksessa 60,6 % Jakavi-hoitoa saaneista ja 37,7 % lumehoitoa saaneista MF-potilaista sai punasolusiiroja satunnaistetun hoidon aikana. COMFORT-II-tutkimuksessa 53,4 % Jakavi-ryhmän potilaista ja 41,1 % parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmän potilaista sai punasolutiivistesiirtoja.

Avaintutkimusten satunnaistetuissa vaiheissa anemiaa ilmeni harvemmin PV-potilailla kuin MF-potilailla (40,8 % vs 82,4 %). PV-populaatiossa CTCAE-luokituksen asteen 3 ja 4 tapahtumia raportoitiin 2,7 %:lla potilaista vastaavan esiintyvyyden ollessa 42,56 % MF-potilailla.

Akuuttia ja kroonista käänteishyljintää koskevissa vaiheen 3 tutkimuksissa CTCAE-luokituksen asteen 3 anemiaa ilmoitettiin 47,7 %:lla potilaista, joilla oli akuutti käänteishyljintä, ja 14,8 %:lla potilaista, joilla oli krooninen käänteishyljintä.

Trombosytopenia

Vaiheen 3 kliinisissä MF-tutkimuksissa mahdollisen asteen 3 tai 4 trombosytopenian alkuun kulunut mediaaniaika oli noin 8 viikkoa. Trombosytopenia korjautui yleensä, kun annosta pienennettiin tai hoito keskeytettiin. Trombosyyttiarvojen korjautumiseen yli 50 x 10⁹/l kulunut mediaaniaika oli 14 vrk. Tutkimusten satunnaistetun vaiheen aikana trombosyyttisiirtoja annettiin 4,7 %:lle ruksolitinihoitoon osallistuneiden potilaista ja 4,0 %:lle vertailuryhmien potilaista. 0,7 % ruksolitinihoitoon osallistuneiden potilaista ja 0,9 % vertailuryhmien potilaista lopetti hoidon trombosytopenian vuoksi. Asteen 3 tai 4 trombosytopeniaa esiintyi useammin potilailla, joiden trombosyyttiarvo oli ennen ruksolitinihoidon alkua 100 – 200 x 10⁹/l, kuin niillä, joiden trombosyyttiarvo oli > 200 x 10⁹/l (esiintymistiheydet 64,2 % ja 38,5 %).

Avaintutkimusten satunnaistetuissa vaiheissa trombosytopeniaa kokeneiden potilaiden osuus oli pienempi PV-potilailla (16,8 %) kuin MF-potilailla (69,8 %). Vaikea-asteisen (eli CTCAE-luokituksen asteen 3 ja 4) trombosytopenian esiintyvyys oli alhaisempi PV-potilailla (2,7 %) kuin MF-potilailla (11,6 %).

Akuuttia käänteishyljintää koskevassa vaiheen 3 tutkimuksessa asteen 3 trombosytopeniaa ilmoitettiin 31,3 %:lla potilaista ja asteen 4 trombosytopeniaa 47,7 %:lla potilaista. Kroonista käänteishyljintää koskevassa vaiheen 3 tutkimuksessa asteen 3 ja 4 trombosytopenian esiintyvyys oli pienempi (asteen 3 trombosytopeniaa esiintyi 5,9 %:lla potilaista ja asteen 4 trombosytopeniaa 10,7 %:lla potilaista) kuin akuuttia käänteishyljintää sairastavilla.

Neutropenia

Vaiheen 3 kliinisissä MF-tutkimuksissa mahdollisen asteen 3 tai 4 neutropenian alkuun kulunut mediaaniaika oli 12 viikkoa. Tutkimusten satunnaistetun vaiheen aikana hoito keskeytettiin tai annosta pienennettiin neutropenian vuoksi 1,0 %:lla potilaista, ja 0,3 % potilaista lopetti hoidon neutropenian vuoksi.

PV-potilailla suoritettujen vaiheen 3 tutkimusten satunnaistetussa vaiheessa neutropeniaa raportoitiin 1,6 %:lla ruksolitinihille altistuneista potilaista ja 7 %:lla vertailuhoidoille altistuneista.

Ruksolitiniiryhmässä yhdelle potilaalle kehittyi CTCAE-luokituksen asteen 4 neutropenia. Ruksolitinihoitoa saaneiden potilaiden pidennetyn seurantajakson aikana kahdella potilaalla raportoitiin CTCAE-luokituksen asteen 4 neutropeniaa.

Akuuttia käänteishyljintää koskevassa vaiheen 3 tutkimuksessa asteen 3 neutropeniaa ilmoitettiin 17,9 %:lla potilaista ja asteen 4 neutropeniaa 20,6 %:lla potilaista. Kroonista käänteishyljintää koskevassa vaiheen 3 tutkimuksessa asteen 3 ja 4 trombosytopenian esiintyvyys oli pienempi (asteen 3 trombosytopeniaa esiintyi 9,5 %:lla potilaista ja asteen 4 trombosytopeniaa 6,7 %:lla potilaista) kuin akuuttia käänteishyljintää sairastavilla.

Verenvuoto

Vaiheen 3 MF-avaintutkimuksissa ilmoitettiin verenvuototapahtumia (mukaan lukien kallonsisäiset ja ruoansulatuskanavan verenvuodot, mustelmanmuodostus ja muut verenvuototapahtumat) 32,6 %:lla ruksolitinihille altistuneista potilaista ja 23,2 %:lla vertailuhoidoille altistuneista (vertailuhoitona oli lume tai paras saatavilla oleva hoito). Asteen 3 - 4 tapahtumien esiintymistiheys oli ruksolitiniiryhmässä samaa luokkaa kuin vertailuhoitoja saaneilla (4,7 % vs 3,1 %). Valtaosa potilaista, joilla ilmeni hoidon aikana verenvuototapahtumia, ilmoitti mustelmanmuodostusta (65,3 %). Mustelmanmuodostusta ilmoitettiin ruksolitiniiryhmässä yleisemmin kuin vertailuhoitoja saaneilla (21,3 % vs 11,6 %). Kallonsisäistä verenvuotoa raportoitiin 1 %:lla ruksolitinihien saaneista potilaista ja 0,9 %:lla vertailuhoitoja saaneista. Ruoansulatuskanavan verenvuotoa raportoitiin 5,0 %:lla ruksolitinihien saaneista potilaista, kun vastaava luku vertailuhoitoja saaneilla oli 3,1 %. Muita verenvuototapahtumia (mukaan lukien nenäverenvuoto-, toimenpiteiden jälkeiset verenvuoto- ja verivirtsaisuustapahtumat) ilmoitettiin 13,3 %:lla ruksolitinihoitoa saaneista potilaista ja 10,3 %:lla vertailuhoitoja saaneista.

MF-potilailla suoritettujen vaiheen 3 kliinisten tutkimusten pitkäaikaisseurannan aikana verenvuototapahtumien kumulatiivinen esiintymistiheys suureni suhteessa seuranta-ajan pitenemiseen. Mustelmanmuodostus oli yleisimmän raportoitu verenvuototapahtuma (33,3 %). Kallonsisäistä verenvuotoa raportoitiin 1,3 %:lla potilaista ja ruoansulatuskanavan verenvuotoa 10,1 %:lla potilaista.

PV-potilailla suoritettujen vaiheen 3 tutkimusten vertailevassa vaiheessa verenvuototapahtumia (mukaan lukien kallonsisäiset ja ruoansulatuskanavan verenvuodot, mustelmat ja muut verenvuototapahtumat) raportoitiin 16,8 %:lla ruksolitinihoitoa saaneista potilaista, 15,3 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneista RESPONSE-tutkimuksen potilaista ja 12,0 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneista RESPONSE 2 -tutkimuksen potilaista. Mustelmia raportoitiin 10,3 %:lla ruksolitinihoitoa saaneista potilaista, 8,1 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneista RESPONSE-tutkimuksen potilaista ja 2,7 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneista RESPONSE 2 -tutkimuksen potilaista. Kallonsisäistä verenvuotoa tai ruoansulatuskanavan verenvuototapahtumia ei raportoitu lainkaan ruksolitinihoitoa saaneilla potilailla. Yksi ruksolitinihoitoa saanut potilas koki asteen 3 verenvuototapahtuman (toimenpiteen jälkeinen verenvuoto); yhtäkään asteen 4 verenvuototapahtumaa ei raportoitu. Muita verenvuototapahtumia (mukaan lukien esim. nenäverenvuodot, toimenpiteiden jälkeiset verenvuodot, ikenien verenvuodot) raportoitiin 8,7 %:lla ruksolitinihoitoa saaneista potilaista, 6,3 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneista RESPONSE-tutkimuksen potilaista ja 6,7 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneista RESPONSE 2 -tutkimuksen potilaista.

PV-potilailla suoritettujen vaiheen 3 kliinisten tutkimusten pitkäaikaisseurannan aikana verenvuototapahtumien kumulatiivinen esiintymistiheys suureni suhteessa seuranta-ajan pitenemiseen. Mustelmanmuodostus oli yleisimmin raportoitu verenvuototapahtuma (17,4 %). Kallonsisäistä verenvuotoa raportoitiin 0,3 %:lla potilaista ja ruoansulatuskanavan verenvuotoa 3,5 %:lla potilaista.

Akuuttia käännteishyljintää sairastavilla potilailla suoritettujen vaiheen 3 tutkimuksen vertailevassa vaiheessa verenvuototapahtumia raportoitiin 25,0 %:lla ruksolitinihoitoa saaneista ja 22,0 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneista. Verenvuototapahtumien alaryhmät olivat yleisesti samanlaiset eri hoitoryhmien välillä: mustelmanmuodostusta (5,9 %:lla ruksolitinihoitoa saaneista ja 6,7 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneista), ruoansulatuskanavan verenvuotoa (9,2 %:lla ruksolitinihoitoa saaneista ja 6,7 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneista) ja muita verenvuototapahtumia (13,2 %:lla ruksolitinihoitoa saaneista ja 10,7 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneista). Kallonsisäistä verenvuotoa raportoitiin 0,7 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneista potilaista ja ruksolitinihoitoa saaneilla potilailla sitä ei raportoitu lainkaan.

Kroonista käännteishyljintää sairastavilla potilailla suoritettujen vaiheen 3 tutkimuksen vertailevassa vaiheessa verenvuototapahtumia raportoitiin 11,5 %:lla ruksolitinihoitoa saaneista ja 14,6 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneista. Verenvuototapahtumien alaryhmät olivat yleisesti samanlaiset eri hoitoryhmien välillä: mustelmanmuodostusta (4,2 %:lla ruksolitinihoitoa saaneista ja 2,5 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneista), ruoansulatuskanavan verenvuotoa (1,2 %:lla ruksolitinihoitoa saaneista ja 3,2 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneista) ja muita verenvuototapahtumia (6,7 %:lla ruksolitinihoitoa saaneista ja 10,1 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneista). Kallonsisäistä verenvuotoa ei raportoitu lainkaan kummallakaan hoitoryhmällä.

Infektiot

MF:n vaiheen 3 avaintutkimuksissa ilmoitettiin asteen 3 tai 4 virtsatieinfektioita 1,0 %:lla potilaista, vyöruusua 4,3 %:lla ja tuberkuloosia 1,0 %:lla. Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa sepsistä ilmoitettiin 3,0 %:lla potilaista. Ruksolitinihoitoa saaneiden potilaiden pidennetyn seurantajakson aikana ei nähty viitteitä siitä, että sepsiksen esiintyvyys lisääntyisi ajan kuluessa.

Vaiheen 3 tutkimusten satunnaistetussa vaiheessa PV-potilailla raportoitiin yksi (0,5 %) CTCAE-luokituksen asteen 3, mutta ei ainuttakaan asteen 4 virtsatieinfektioita. Vyöruusun esiintyvyys oli samankaltainen PV-potilailla (4,3 %) kuin MF-potilailla (4,0 %). PV-potilailla raportoitiin yksi CTCAE-luokituksen asteen 3 postherpeettinen neuralgia -tapaus. Keuhkokuumeita raportoitiin 0,5 %:lla ruksolitinihoitoa saaneista potilaista ja 1,6 %:lla vertailuhoitoja saaneista potilaista. Ruksolitinihoitoa saaneilla potilailla ei raportoitu sepsistä eikä tuberkuloosia.

PV-potilailla suoritettujen vaiheen 3 kliinisten tutkimusten pitkäaikaisseurannan aikana usein raportoituja infektiot olivat virtsatieinfektiot (11,8 %), vyöruusu (14,7 %) ja keuhkokuume (7,1 %). Sepsistä raportoitiin 0,6 %:lla potilaista. Tuberkuloosia ei raportoitu pitkäaikaisseurannan aikana.

Akuuttia käänteishyljintää sairastavilla potilailla suoritetun vaiheen 3 tutkimuksen *vertailevassa vaiheessa* raportoitiin virtsatieinfektioita 9,9 %:lla (asteen ≥ 3 tasoisina 3,3 %:lla) potilaista ruksolitini-biryhmässä ja 10,7 %:lla (asteen ≥ 3 tasoisina 6,0 %:lla) parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneessa ryhmässä. CMV-infektioita raportoitiin 28,3 %:lla (asteen ≥ 3 tasoisina 9,3 %:lla) potilaista ruksolitini-biryhmässä ja 24,0 %:lla (asteen ≥ 3 tasoisina 10,0 %:lla) parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneessa ryhmässä. Sepsistapahtumia raportoitiin 12,5 %:lla (asteen ≥ 3 tasoisina 11,1 %:lla) potilaista ruksolitini-biryhmässä ja 8,7 %:lla (asteen ≥ 3 tasoisina 6,0 %:lla) parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneessa ryhmässä. BK-viruksen aiheuttamia infektioita raportoitiin vain ruksolitini-biryhmässä, jossa 3 potilaalla todettiin kullakin yksi asteen 3 tapahtuma. Ruksolitinihoitoa saaneiden potilaiden *pidennetyn seurantajakson* aikana virtsatieinfektioita raportoitiin 17,9 %:lla (asteen ≥ 3 tasoisina 6,5 %:lla) potilaista ja CMV-infektioita 32,3 %:lla (asteen ≥ 3 tasoisina 11,4 %:lla). Eri elimiä affisioivia CMV-infektioita todettiin hyvin harvoilla potilailla; kun kaikki vaikeusasteet otetaan huomioon, CMV-koliittia raportoitiin 4 potilaalla, CMV-enteriittiä 2 potilaalla ja CMV-infektio ruoansulatuskanavassa 1 potilaalla. Minkä tahansa vaikeusasteen sepsistapahtumia, mukaan lukien septinen sokki, raportoitiin 25,4 %:lla potilaista (asteen ≥ 3 tasoisina 21,9 %:lla).

Kroonista käänteishyljintää sairastavilla potilailla suoritetun vaiheen 3 tutkimuksen *vertailevassa vaiheessa* raportoitiin virtsatieinfektioita 8,5 %:lla (asteen ≥ 3 tasoisina 1,2 %:lla) potilaista ruksolitini-biryhmässä ja 6,3 %:lla (asteen ≥ 3 tasoisina 1,3 %:lla) parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneessa ryhmässä. BK-viruksen aiheuttamia infektioita raportoitiin 5,5 %:lla (asteen ≥ 3 tasoisina 0,6 %:lla) potilaista ruksolitini-biryhmässä ja 1,3 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneessa ryhmässä. CMV-infektioita raportoitiin 9,1 %:lla (asteen ≥ 3 tasoisina 1,8 %:lla) potilaista ruksolitini-biryhmässä ja 10,8 %:lla (asteen ≥ 3 tasoisina 1,9 %:lla) parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneessa ryhmässä. Sepsistapahtumia raportoitiin 2,4 %:lla (asteen ≥ 3 tasoisina 2,4 %:lla) potilaista ruksolitini-biryhmässä ja 6,3 %:lla (asteen ≥ 3 tasoisina 5,7 %:lla) parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneessa ryhmässä. Ruksolitinihoitoa saaneiden potilaiden *pidennetyn seurantajakson* aikana virtsatieinfektioita raportoitiin 9,3 %:lla (asteen ≥ 3 tasoisina 1,3 %:lla) ja BK-viruksen aiheuttamia infektioita 4,9 %:lla (asteen ≥ 3 tasoisina 0,4 %:lla). CMV-infektioita raportoitiin 8,8 %:lla potilaista (asteen ≥ 3 tasoisina 1,3 %:lla) ja sepsistapahtumia 3,5 %:lla potilaista (asteen ≥ 3 tasoisina 3,5 %:lla).

Kohonneet lipaasiarvot

RESPONSE-tutkimuksen satunnaistetussa vaiheessa lipaasiarvojen huononeminen oli ruksolitini-biryhmässä yleisempää kuin vertailuryhmässä. Tämä johtui pääosin asteen 1 kohoamistapahtumien erosta (18,2 % vs. 8,1 %). Asteen ≥ 2 kohoamistapahtumien määrä oli hoitoryhmissä samaa luokkaa. RESPONSE 2 -tutkimuksessa esiintymistiheys oli samaa luokkaa sekä ruksolitini-biryhmässä että vertailuryhmässä (10,8 % vs. 8 %). Vaiheen 3 PV-tutkimusten pitkäaikaissuurannan aikana asteen 3 lipaasiarvojen kohoamista raportoitiin 7,4 %:lla potilaista ja asteen 4 lipaasiarvojen kohoamista 0,9 %:lla potilaista. Kyseisillä potilailla kohonneiden lipaasiarvojen yhteydessä ei raportoitu samanaikaisia haimatulehduksen oireita eikä löydöksiä.

Vaiheen 3 MF-tutkimuksissa kohonneita lipaasiarvoja raportoitiin 18,7 %:lla ruksolitini-biryhmän potilaista ja 16,6 %:lla vertailuryhmän potilaista COMFORT-I-tutkimuksessa sekä 19,3 %:lla ruksolitini-biryhmän potilaista ja 14,0 %:lla vertailuryhmän potilaista COMFORT-II-tutkimuksessa. Kyseisillä potilailla kohonneiden lipaasiarvojen yhteydessä ei raportoitu samanaikaisia haimatulehduksen oireita eikä löydöksiä.

Akuuttia käänteishyljintää sairastavilla potilailla suoritetun vaiheen 3 tutkimuksen *vertailevassa vaiheessa* raportoitiin uutta tai vaikeutunutta lipaasiarvojen kohoamista 19,7 %:lla ruksolitini-biryhmän potilaista ja 12,5 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneen ryhmän potilaista; asteen 3 kohoamisen (3,1 % vs. 5,1 %) ja asteen 4 kohoamisen (0 % vs. 0,8 %) esiintymistiheys oli samaa luokkaa. Ruksolitinihoitoa saaneiden potilaiden *pidennetyn seurantajakson* aikana raportoitiin lipaasiarvojen kohoamista 32,2 %:lla potilaista; asteen 3 lipaasiarvojen kohoamista raportoitiin 8,7 %:lla potilaista ja asteen 4 lipaasiarvojen kohoamista 2,2 %:lla potilaista.

Kroonista käänteishyljintää sairastavilla potilailla suoritetun vaiheen 3 tutkimuksen *vertailevassa vaiheessa* raportoitiin uutta tai vaikeutunutta lipaasiarvojen kohoamista 32,1 %:lla ruksolitinibiryhmän potilaista ja 23,5 %:lla parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneen ryhmän potilaista; asteen 3 kohoamisen (10,6 % vs. 6,2 %) ja asteen 4 kohoamisen (0,6 % vs. 0 %) esiintymistiheys oli samaa luokkaa. Ruksolitinibihoitoa saaneiden potilaiden *pidennetyn seurantajakson* aikana raportoitiin lipaasiarvojen kohoamista 35,9 %:lla potilaista; asteen 3 lipaasiarvojen kohoamista raportoitiin 9,5 %:lla potilaista ja asteen 4 lipaasiarvojen kohoamista 0,4 %:lla potilaista.

Systolisen verenpaineen nousu

Vaiheen 3 kliinisissä MF-avaintutkimuksissa todettiin ainakin yhden tutkimuskäynnin yhteydessä systolisen verenpaineen ≥ 20 mmHg:n nousu lähtötasoon nähden 31,5 %:lla potilaista, verrattuna 19,5 %:iin vertailuhoitoa saaneista potilaista. COMFORT-I -tutkimuksessa (MF-potilailla) systolisen verenpaineen keskimääräinen muutos lähtötasosta oli 0 - 2 mmHg:n nousu ruksolitinibiryhmässä vs 2 - 5 mmHg:n lasku lumelääkeryhmässä. Tutkimuksessa COMFORT-II keskiarvot ruksolitinibihoitoa saaneiden ja vertailuhoitoa saaneiden MF-potilasryhmien osalta eivät juurikaan eronneet toisistaan.

PV-potilailla suoritetun avaintutkimuksen satunnaistetussa vaiheessa systolinen verenpaine nousi ruksolitinibihaarassa keskimäärin 0,65 mmHg ja laski BAT-haarassa keskimäärin 2 mmHg.

Pediatriset potilaat

Turvallisuuden arviointi perustui tietoihin yhteensä 20 potilaasta, joilla oli käänteishyljintää ja joiden ikä oli 12 vuodesta alle 18 vuoteen. Näistä 9 potilasta osallistui REACH2-tutkimukseen (5 potilasta oli ruksolitinibiryhmässä ja 4 potilasta parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä) ja 11 potilasta REACH3-tutkimukseen (4 potilasta oli ruksolitinibiryhmässä ja 7 potilasta parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä). Koska altistuksen on havaittu olevan samankaltainen nuorilla ja aikuisilla, ruksolitinibin turvallisuus suositelluilla annoksilla (10 mg kahdesti vuorokaudessa) on samankaltainen haittavaikutusten esiintymistiheyden ja vaikeusasteen suhteen.

Iäkkäät potilaat

Turvallisuuden arviointi perustui tietoihin ruksolitinibihoitoa saaneista yhteensä 29 potilaasta REACH2-tutkimuksesta ja 25 potilaasta REACH3-tutkimuksesta ja joiden ikä oli yli 65 vuotta. Uusia turvallisuuteen liittyviä tekijöitä ei tunnistettu ja turvallisuusprofiili yli 65-vuotiailla potilailla on tavallisesti samankaltainen kuin 18-65 -vuotiailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Jakavin yliannokselle ei tunneta vastaläkettä. Akuutti siedettävyyden on ollut hyväksyttävää enintään 200 mg kerta-annoksilla. Suositusannoksia suurempien annosten toistuvaan antoon liittyy myelosuppression lisääntymistä, mm. leukopeniaa, anemiaa ja trombositopeniaa. Potilaalle annetaan asianmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa.

Hemodialyysi ei todennäköisesti tehosta ruksolitinibin eliminaatiota.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EJ01

Vaikutusmekanismi

Ruksolitinibi on Janus- eli JAK-kinaasien JAK1 ja JAK2 selektiivinen estäjä (IC₅₀-pitoisuus JAK1-entsyymin kohdalla 3,3 nM ja JAK2-entsyymin kohdalla 2,8 nM). Nämä kinaasit välittävät useiden hematopoeesin ja immuunitoiminnan kannalta keskeisten sytokiinien ja kasvutekijöiden signalointia.

MF ja PV ovat pahanlaatuisia myeloproliferatiivisia tauteja, joiden tiedetään olevan yhteydessä JAK1- ja JAK2-signaloinnin säätelyhäiriöön. Säätelyhäiriön oletetaan perustuvan mm. suuriin kiertäviin sytokiinipitoisuuksiin, jotka aktivoivat JAK-STAT-reittiä, aktivoiviin gain-of-function-mutaatioihin (esim. JAK2V617F) ja negatiivisten säätelymekanismien vaimentumiseen. MF-potilailla todetaan JAK-signaloinnin säätelyhäiriötä JAK2V617F-mutaatiostatuksesta riippumatta. JAK2:sta aktivoivia mutaatioita (V617F- tai eksoni 12 -mutaatiot) ilmenee > 95 %:lla PV-potilaista.

Ruksolitinibi estää JAK-STAT-signalointia ja solujen proliferaatiota verisyöpien sytokiiniriippuvaisissa solumalleissa ja Ba/F3-soluissa, joista mutatoituneen JAK2V617F-proteiinin ilmentyminen on tehnyt sytokiineista riippumattomia. Sen IC₅₀-pitoisuus on 80 - 320 nM.

JAK-STAT-signaalireitit osallistuvat useiden käänteishyljinnän patogeenien kannalta tärkeiden immuunisolutyyppien kehityksen, proliferaation ja aktivaation säätelyyn.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ruksolitinibi estää sytokiinien indusoimaa STAT3-fosforylaatiota terveiden henkilöiden, MF-potilaiden ja PV-potilaiden kokoveressä. Ruksolitinibin STAT3-fosforylaatioon kohdistuva estovaikutus oli suurimmillaan 2 tunnin kuluttua annostelusta ja palautui 8 tuntiin mennessä lähes lähtötasoarvoihin sekä terveillä henkilöillä että MF-potilailla. Tämä viittaa siihen, että sen paremmin kanta-aine kuin aktiiviset metaboliititkaan eivät kumuloidu elimistöön.

MF-potilailla todettiin, että yleisoireisiin liittyvien tulehdusmerkkiaineiden (esim. TNF α , IL-6 ja CRP) kohonneet lähtötasoarvot pienenevät ruksolitinibihoidon jälkeen. Potilaiden MF ei muuttunut ajan mittaan resistentiksi ruksolitinibihoidon farmakodynaamisille vaikutuksille. Myös PV-potilailla esiintyi kohonneita tulehdusmerkkiaineiden lähtötasoarvoja, jotka pienenevät ruksolitinibihoidon myötä.

Terveiden henkilöiden tarkassa QT-aikatutkimuksessa ei havaittu viitteitä siitä, että ruksolitinibi olisi pidentänyt QT-/QT_c-aikaa, kun sitä annettiin enintään hoitotasoa suurempina 200 mg:n kerta-annoksina. Tämä viittaa siihen, että ruksolitinibi ei vaikuta sydämen repolarisaatioon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Myelofibroosi

MF-potilailla (primaarinen MF tai polysytemia veran tai essentiaalisen trombositopenian jälkeinen MF) tehtiin kaksi satunnaistettua vaiheen 3 tutkimusta (COMFORT-I ja COMFORT-II). Molempien tutkimusten potilailla oli palpoitua splenomegalia (perna vähintään 5 cm kylkikaaren alapuolella), ja he kuuluivat IWG-työryhmän (International Working Group) konsensuskriteerien mukaan riskiluokkaan keskikorkea-2 tai suuren riskin luokkaan. Jakavi-hoidon aloitusannos perustui trombosyyttiin. Potilaat, joiden trombosyyttiin olivat $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ eivät soveltuneet COMFORT-tutkimuksiin, mutta 69 potilasta otettiin EXPAND-tutkimukseen, joka on Ib-vaiheen avoin, annostuksen löytämiseen tähtäävä tutkimus potilailla, joilla on MF (primaari MF, polysytemia veran jälkeinen MF tai essentiaalisen trombositopenian jälkeinen MF) ja joiden lähtötason trombosyyttiin ovat $\geq 50\ 000$ ja $< 100\ 000/\text{mm}^3$.

COMFORT-I oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus, johon osallistuneilla 309 potilaalla oli hoitoresistentti tauti tai saatavilla olevat hoidot eivät soveltuneet heille. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden tutkimushenkilöiden osuus, joilla pernan tilavuus oli viikolla 24 tehdyssä magneetti- (MRI) tai tietokonetomografia (TT) -kuvauksessa ≥ 35 % lähtötasoarvoa pienempi.

Toissijaisia päätetapahtumia olivat aika, jonka pernan tilavuus pysyi ≥ 35 % lähtötasoarvoa pienempänä; niiden potilaiden osuus, joiden muokatulla MFSAF-päiväkirjalla (MF Symptom Assessment Form, versio 2.0) mitatut kokonaisorepisteet pienenevät viikkoon 24 mennessä ≥ 50 % lähtötasoarvoista; kokonaisorepisteiden muutos lähtötasosta viikkoon 24 mennessä; ja kokonaisuolossaolo.

COMFORT-II oli avoin, satunnaistettu tutkimus, johon osallistui 219 potilasta. Heidät satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko ruksolitinibihoitoa tai parasta saatavilla olevaa hoitoa. Parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä 47 % potilaista sai hydroksiureaa ja 16 % glukokortikoideja. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden tutkimushenkilöiden osuus, joilla pernan tilavuus oli viikolla 48 tehdyssä magneetti- tai TT-kuvauksessa ≥ 35 % lähtötasoarvoa pienempi.

Toissijaisiin päätetapahtumiin kuuluivat niiden potilaiden osuus, joilla pernan tilavuus viikolla 24 oli ≥ 35 % lähtötasoarvoa pienempi sekä aika, jonka pernan tilavuus pysyi ≥ 35 % lähtötasoarvoja pienempänä.

COMFORT-I- ja COMFORT-II-tutkimusten eri hoitoryhmien potilaat olivat verrattavissa lähtötilanteen demografisten tietojen ja tautipiirteiden suhteen.

Taulukko 6 Potilaat, joiden pernan tilavuus pieneni ≥ 35 % lähtötasoarvosta viikkoon 24 mennessä COMFORT-I-tutkimuksessa ja viikkoon 48 mennessä COMFORT-II-tutkimuksessa (hoitoaikomuspopulaatio [ITT]; % potilaista)

	COMFORT-I		COMFORT-II	
	Jakavi (N=155)	Lume (N=153)	Jakavi (N=144)	Paras saatavilla oleva hoito (N=72)
Ajankohta	Viikko 24		Viikko 48	
Potilaat, joiden pernan tilavuus pieneni ≥ 35 %; lukumäärä (%)	65 (41,9)	1 (0,7)	41 (28,5)	0
95 % luottamusvälit	34,1 - 50,1	0 - 3,6	21,3 - 36,6	0,0 - 5,0
p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	

Jakavi-ryhmässä oli merkitsevästi yleisempää, että pernan tilavuus pieneni ≥ 35 % lähtötasoarvosta (taulukko 6). Ero ei riippunut siitä, oliko potilaalla JAK2V617F-mutaatiota (taulukko 7) tai mikä taudin alatyypin oli kyseessä (primaarinen MF tai polysytemia veran tai essentiaalisen trombosyttemian jälkeinen MF).

Taulukko 7 Sellaisten potilaiden prosentuaaliset osuudet, joiden pernan tilavuus pieneni ≥ 35 %, jaoteltuina potilaiden JAK-mutaatioluokituksen mukaan (turvallisuuspopulaatio)

	COMFORT-I				COMFORT-II			
	Jakavi		Lume		Jakavi		Paras saatavilla oleva hoito	
JAK-mutaatio-tilanne	Positiiviset (N = 113) n (%)	Negatiiviset (N = 40) n (%)	Positiiviset (N = 121) n (%)	Negatiiviset (N = 27) n (%)	Positiiviset (N = 110) n (%)	Negatiiviset (N = 35) n (%)	Positiiviset (N = 49) n (%)	Negatiiviset (N = 20) n (%)
Potilaat, joiden pernan tilavuus pieneni ≥ 35 %; lukumäärä (%)	54 (47,8)	11 (27,5)	1 (0,8)	0	36 (32,7)	5 (14,3)	0	0
Ajankohta	24 viikon jälkeen				48 viikon jälkeen			

Todennäköisyys pernavasteen säilymiseksi (≥ 35 % pienentyminen) vähintään 24 viikon ajan Jakavi-hoidolla oli 89 % COMFORT-I-tutkimuksessa ja 87 % COMFORT-II-tutkimuksessa. 52 %:lla pernavaste säilyi vähintään 48 viikon ajan COMFORT-II-tutkimuksessa.

COMFORT-I-tutkimuksessa 45,9 % Jakavi-ryhmään kuuluneista potilaista saavutti ≥ 50 % MFSAF-päiväkirjalla (Myelofibrosis Symptom Assessment Form, versio 2.0) mitattujen kokonaisorepisteiden pienentymisen suhteessa lähtötasoon viikkoon 24 mennessä. Vastaava osuus lumelääkeryhmässä oli 5,3 % ($p < 0,0001$ khiin neliötestillä). Keskimääräinen muutos kokonaisterveydentilassa viikolla 24 (mitattu EORTC QLQ-C30 -kyselyn avulla) oli +12,3 Jakavi-ryhmässä ja -3,4 lumelääkeryhmässä ($p < 0,0001$).

COMFORT-I-tutkimuksessa kuolleisuusluku 34,3 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen oli ruksolitinihoitoon satunnaistettujen potilaiden keskuudessa 27,1 %. Vastaava luku lumelääkeryhmässä oli 35,1 % (riskisuhde HR: 0,687; 95 %:n luottamusväli: 0,459 - 1,029; $p = 0,0668$).

COMFORT-I-tutkimuksessa todettiin 61,7 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen, että ruksolitinihoitoon satunnaistettujen potilaiden kuolleisuusluku oli 44,5 % (69 potilasta 155:stä) ja lumelääkehoitoon satunnaistettujen kuolleisuusluku 53,2 % (82 potilasta 154:stä). Ruksolitini-ryhmässä kuoleman riski oli 31 % pienempi kuin lumelääkeryhmässä (riskisuhde HR 0,69; 95 %:n luottamusväli 0,50 - 0,96; $p=0,025$).

COMFORT-II-tutkimuksessa kuolleisuusluku 34,7 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen oli ruksolitinihoitoon satunnaistettujen potilaiden keskuudessa 19,9 %. Vastaava luku parhaasta saatavilla olevaa hoitoa (BAT) saaneiden ryhmään satunnaistettujen potilaiden keskuudessa oli 30,1 % (riskisuhde HR: 0,48; 95 %:n luottamusväli: 0,28 - 0,85; $p = 0,009$). Molemmissa tutkimuksissa todettu pienempi kuolleisuus ruksolitinihoitoa saaneiden ryhmässä oli pääasiassa seurausta polysytemia veran jälkeistä myelofibroosia ja essentiellin trombosytoosin jälkeistä myelofibroosia sairastavien potilaiden alaryhmistä saaduista tuloksista.

COMFORT-II-tutkimuksessa todettiin 55,9 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen, että ruksolitinihoitoon satunnaistettujen potilaiden kuolleisuusluku oli 40,4 % (59 potilasta 146:sta) ja parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmään satunnaistettujen kuolleisuusluku 47,9 % (35 potilasta 73:sta). Ruksolitini-ryhmässä kuoleman riski oli 33 % pienempi kuin parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä (riskisuhde HR 0,67; 95 %:n luottamusväli 0,44 - 1,02; $p = 0,062$).

Polysytemia vera

Satunnaistettu, avoin, aktiivikontrolloitu faasin 3 tutkimus (RESPONSE) suoritettiin 222 PV-potilaalla, jotka olivat Euroopan leukemiaverkoston (European LeukemiaNet, ELN) kansainvälisen työryhmän julkaisemien kriteerien perusteella resistenttejä hydroksiureahoidolle tai eivät sietäneet hydroksiureaa. Näistä 110 potilasta satunnaistettiin tutkimuksen ruksolitinibihaaraan ja 112 potilasta BAT-haaraan. Jakavi-valmisteen aloitusannos oli 10 mg kahdesti vuorokaudessa. Annoksia säädettiin tämän jälkeen yksilöllisesti potilaiden sietokyvyn ja lääkkeen tehon mukaan siten, että enimmäisannos oli 25 mg kahdesti vuorokaudessa. Tutkija valitsi BAT-hoidon potilaskohtaisesti. Vaihtoehtoihin kuuluivat hydroksiurea (59,5 %), interferoni/pegyloitu interferoni (11,7 %), anagrelidi (7,2 %), pipobromaani (1,8 %) sekä seuranta (15,3 %).

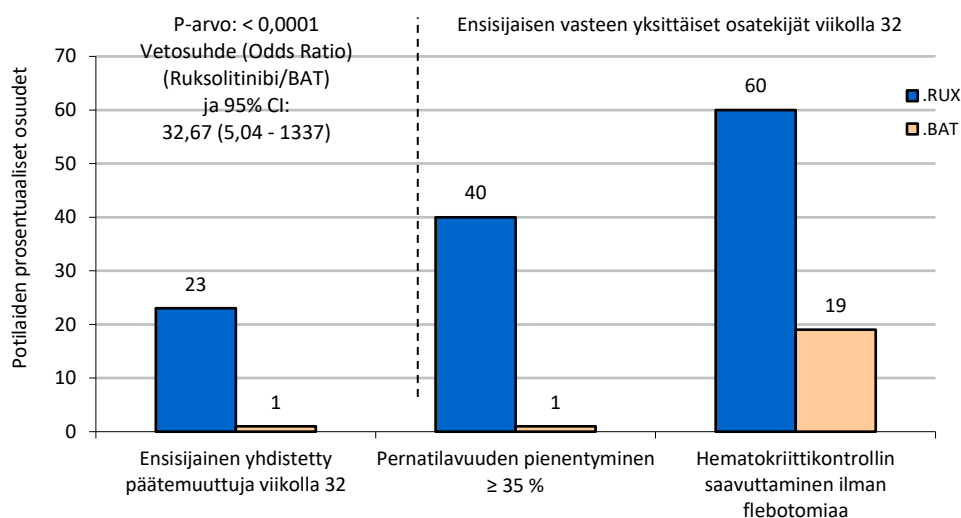
Lähtötason demografia ja tautiominaisuudet olivat toisiinsa verrannolliset molemmissa hoitohaaroissa. Osallistujien mediaani-ikä oli 60 vuotta (vaihteluväli: 33 - 90 vuotta). Ruksolitinibiryhmään kuuluvien potilaiden PV-diagnoosista oli keskimäärin (mediaani) kulunut 8,2 vuotta ja he olivat aiemmin saaneet hydroksiureaa keskimäärin (mediaani) noin 3 vuoden ajan. Useimmat potilaat (> 80 %) olivat läpikäyneet ainakin kaksi flebotomiaa viimeksi kuluneiden 24 viikon aikana ennen seulontaa. Vertailevaa tietoa pitkäaikaiseloajamisesta ja tautikomplikaatioiden ilmaantuvuudesta ei ole.

Ensisijainen yhdistetty päätemuuttuja oli sellaisten potilaiden osuus, jotka saavuttivat sekä flebotomiakelpoisuuden puuttumisen (hematokriitin, eli HCT-kontrollin saavuttaminen) että pernatilavuuden ≥ 35 % pienenemisen lähtötasosta viikkoon 32 mennessä. Flebotomiakelpoisuus määriteltiin vahvistettuna > 45 % hematokriittiarvona, eli ainakin 3 prosenttiyksikköä lähtötasoa korkeampana HCT-arvona tai > 48 % HCT-arvona, riippuen siitä, kumpi näistä oli alhaisempi. Tärkeimpiin toissijaisiin päätemuuttujiin kuuluivat sellaisten potilaiden osuus, jotka saavuttivat ensisijaisen päätemuuttujan ja joilla tauti ei ollut edennyt viikkoon 48 mennessä, sekä sellaisten potilaiden osuus, jotka olivat saavuttaneet täydellisen hematologisen remission viikolla 32.

Tutkimuksessa saavutettiin ensisijaiset tavoitteet, ja suurempi osuus Jakavi-valmistetta saaneista potilaista saavutti yhdistetyn ensisijaisen päätemuuttujan sekä sen jokaisen osakomponentin verrattuna vertailuhoitoon. Merkittävästi useampi Jakavi-hoitoa saanut potilas (23 %) saavutti ensisijaisen vasteen ($p < 0,001$) verrattuna BAT-hoitoa saaneisiin potilaisiin (0,9 %). Hematokriittikontrolli saavutettiin 60 %:lla Jakavia saaneista potilaista verrattuna 18,8 %:iin BAT-hoitohaaran potilaista. Pernatilavuuden pieneneminen ≥ 35 % saavutettiin puolestaan 40 %:lla Jakavi-haaran potilaista ja 0,9 %:lla BAT-hoitoa saaneista potilaista (Kuvaaja 1).

Tutkimuksessa saavutettiin myös molemmat tärkeimmät sekundaariset päätemuuttajat. Täydellisen hematologisen remission saavuttaneiden potilaiden osuudet olivat 23,6 % Jakavi-haarassa ja 8,0 % BAT-haarassa ($p = 0,0013$) ja sellaisten potilaiden osuudet, jotka olivat saavuttaneet vakaan primaarivasteen viikolla 48, olivat 20 % Jakavin osalta ja 0,9 % BAT-hoidon osalta ($p < 0,0001$).

Kuvaaja 1 Primaarisen päätemuuttujan ja sen osakomponenttien saavuttaneiden potilaiden osuudet viikolla 32.



Potilaiden oirekuormaa arvioitiin elektroniseen potilaspäiväkirjaan tehtyjen merkintöjen (14 kysymystä) perusteella laskettujen MPN-SAF-kokonaispisteiden (TSS) avulla. Viikolla 32 ruksolitiniibihoitoa saaneista potilaista 49 % saavutti ≥ 50 % TSS-14-pisteiden alenemisen ja 64 % ≥ 50 % TSS-5-pisteiden alenemisen verrattuna vain 5 %:iin ja 11 %:iin BAT-hoitoa saaneista potilaista.

Tuntemukset hoidosta saatavasta hyödystä mitattiin Patient Global Impression of Change (PGIC) – kyselyn avulla. 66 % ruksolitiniibihoitoa saaneista ja 19 % BAT-hoitoa saaneista potilaista ilmoitti tilanteensa kohentumisesta jo niinkin varhain kuin neljän viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Ruksolitiniibia saaneiden ryhmässä hoidosta saatavan hyödyn tuntemukset olivat lisäksi kasvaneet enemmän kuin BAT-ryhmässä viikolla 32 (78 % vs 33 %).

RESPONSE-tutkimuksen tiedoista tehtiin lisäanalyysyjä, joilla arvioitiin vasteen säilymistä viikolla 80 ja viikolla 256 satunnaistamisen jälkeen. Niistä 25 potilaasta, jotka olivat saavuttaneet primaarisen vasteen viikolla 32, 3 potilaalla todettiin etenemistä viikkoon 80 mennessä ja 6 potilaalla viikkoon 256 mennessä. Todennäköisyys, että vaste säilyi viikosta 32 viikkoon 80, oli 92 %, ja todennäköisyys, että vaste säilyi viikosta 32 viikkoon 256, oli 74 % (ks. taulukko 8).

Taulukko 8 Primaarisen vasteen säilyminen RESPONSE-tutkimuksessa

	Viikko 32	Viikko 80	Viikko 256
Primaarinen vaste saavutettu viikon 32 kohdalla* n/N (%)	25/110 (23 %)	ei oleellinen	ei oleellinen
Potilaat, joilla primaarinen vaste säilyi	ei oleellinen	22/25	19/25
Primaarisen vasteen säilymisen todennäköisyys	ei oleellinen	92 %	74 %
* Primaarisen vasteen yhdistettyä päätemuuttujaa koskevien kriteerien mukaisesti: sekä flebotomiakelpoisuuden puuttuminen (HCT-kontrollin saavuttaminen) että pernatilavuuden pieneminen ≥ 35 % lähtötasosta.			

Toiseen satunnaistettuun, avoimeen, aktiivikontrolloituun vaiheen 3b tutkimukseen (RESPONSE 2) osallistui 149 PV-potilasta, jotka olivat resistenttejä hydroksiureahoidolle tai eivät sietäneet sitä mutta joilla ei ollut palpoituvaa splenomegaliaa. Ensisijainen päätetapahtuma määriteltiin niiden potilaiden osuudeksi, jotka saavuttivat HCT-kontrollin (ei flebotomiakelpoisuutta) viikolla 28, ja se saavutettiin (62,2 % Jakavi-ryhmässä ja 18,7 % BAT-ryhmässä). Tärkein toissijainen päätetapahtuma määriteltiin niiden potilaiden osuudeksi, jotka saavuttivat täydellisen hematologisen remission viikolla 28; tämänkin päätetapahtuma saavutettiin (23,0 % Jakavi-ryhmässä ja 5,3 % BAT-ryhmässä).

Käänteishyljintä

Kahdessa satunnaistetussa, avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa Jakavia arvioitiin sellaisten vähintään 12-vuotiaiden potilaiden hoidossa, joilla oli akuutti käänteishyljintä (REACH2) tai krooninen käänteishyljintä (REACH3) allogeenisen hematopoeettisen kantasolusiirron jälkeen ja joiden vaste kortikosteroideille ja/tai muille systeemisille hoidoille oli riittämätön. Jakavin aloitusannos oli 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Akuutti käänteishyljintä

REACH2-tutkimuksessa 309 potilasta, joilla oli asteen II–IV akuutti kortikosteroidihoitoon reagoimaton käänteishyljintä, satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Jakavi-hoitoa tai parasta saatavilla olevaa hoitoa. Potilaat ositettiin sen perusteella, mikä oli akuutin käänteishyljinnän vaikeusaste satunnaistamishetkellä. Käänteishyljintä määriteltiin kortikosteroidihoitoon reagoimattomaksi, jos se eteni vähintään 3 hoitopäivän jälkeen, jos vastetta ei ollut saatu 7 päivän kuluttua tai jos kortikosteroidihoidon vähittäinen pienentäminen epäonnistui.

Tutkija valitsi parhaan saatavilla olevan hoidon potilaskohtaisesti. Vaihtoehtoihin kuuluivat antitymosyyttiglobuliini (ATG), kehonulkoisen fotofereesi (ECP), mesenkymaaliset kantasolut (MSC), pieniannoksinen metotreksaatti (MTX), mykofenolaattimofetiili (MMF), mTORin estäjät (everolimuusi tai sirolimuusi), etanersepti ja infliksimabi.

Jakavi-hoidon tai parhaan saatavilla olevan hoidon lisäksi potilaat olivat saattaneet saada tavanomaista allogeenisen kantasolusiirron tukihoidoa, kuten infektiolääkkeitä ja verensiirtoja. Ruksolitinibi lisättiin kortikosteroidien ja/tai kalsineuriinin estäjien, kuten siklosporiinin tai takrolimuusin, ja/tai paikallisesti käytettävien tai inhaloitavien kortikosteroidien rinnalle ja käytön jatkaminen tehtiin hoitoyksikön ohjeiden mukaisesti.

Tutkimukseen voitiin ottaa mukaan potilaita, jotka olivat saaneet akuuttiin käänteishyljintään yhtä muuta aiempaa systeemistä hoitoa kuin kortikosteroideja tai kalsineuriinin estäjiä. Muiden akuutin käänteishyljinnän systeemiseen hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden kuin kortikosteroidien ja kalsineuriinin estäjien aiemman käytön jatkaminen oli sallittua vain, jos valmisteita käytettiin akuutin käänteishyljinnän estohoitoon (eli hoito oli aloitettu ennen akuutin käänteishyljinnän toteamista) tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Potilaat, jotka saivat parasta saatavilla olevaa hoitoa, saivat siirtyä käyttämään ruksolitinibia päivän 28 jälkeen, jos seuraavat ehdot täyttyivät:

- ensisijaisen päätemuuttujan määritelmän mukaista vastetta (täydellinen vaste [CR] tai osittainen vaste [PR]) ei saavutettu päivään 28 mennessä, TAI
- vaste hävisi myöhemmin, ja etenemisen, haittatapahtumien komplisoiman vasteen (mixed response) tai vasteen puuttumisen kriteerit täyttyivät, minkä seurauksena tarvittiin uutta akuutin käänteishyljinnän systeemistä immunosuppressiivista lisähoitoa, JA
- kroonisen käänteishyljinnän oireita ja löydöksiä ei ollut.

Jakavi-annoksen vähittäinen pienentäminen oli sallittua päivän 56 käynnin jälkeen, jos potilaalla oli vaste hoidolle.

Lähtötilanteen demografiset tiedot ja sairauden ominaispiirteet olivat samankaltaiset molemmissa hoitoryhmissä. Potilaiden mediaani-ikä oli 54 vuotta (vaihteluväli 12–73 vuotta). Tutkimukseen osallistuneista potilaista 2,9 % oli nuoria, 59,2 % oli miehiä ja 68,9 % oli valkoihoisia. Suurimmalla osalla osallistujista oli pahanlaatuinen perussairaus.

Akuutin käänneishyljinnän vaikeusaste oli II 34 %:lla Jakavi-ryhmän potilaista ja 34 %:lla parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmän potilaista, III 46 %:lla Jakavi-ryhmän potilaista ja 47 %:lla parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmän potilaista ja IV 20 %:lla Jakavi-ryhmän potilaista ja 19 %:lla parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmän potilaista.

Syyt potilaiden riittämättömään vasteeseen kortikosteroidihoidolle Jakavi-ryhmässä ja parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä olivat i) vasteen jääminen saavuttamatta, kun kortikosteroidihoitoa oli annettu 7 päivän ajan (46,8 %:lla Jakavi-ryhmässä ja 40,6 %:lla parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä), ii) kortikosteroidiannoksen vähittäisen pienentämisen epäonnistuminen (30,5 %:lla Jakavi-ryhmässä ja 31,6 %:lla parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä) tai iii) sairauden eteneminen 3 hoitopäivän jälkeen (22,7 %:lla Jakavi-ryhmässä ja 27,7 %:lla parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä).

Koko potilasjoukossa akuutin käänneishyljinnän yleisimmät kohde-elimet olivat iho (54,0 %) ja alempi ruoansulatuskanava (68,3 %). Jakavi-ryhmän potilailla akuutti käänneishyljintä kohdistui useammin ihoon (60,4 %:lla) ja maksaan (23,4 %:lla) verrattuna parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmään (ihoon kohdistuvaa 47,7 %:lla ja maksaan kohdistuvaa 16,1 %:lla).

Yleisimpiä aiemmin käytettyjä akuutin käänneishyljinnän systeemisiä hoitoja olivat kortikosteroidien ja kalsineuriinin estäjien yhdistelmät (49,4 %:lla Jakavi-ryhmän ja 49,0 %:lla parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmän potilaista).

Ensisijainen päätemuuttuja oli kokonaisvasteosuus (ORR) päivänä 28. Se määriteltiin niiden potilaiden osuudeksi kussakin ryhmässä, joilla saavutettiin täydellinen vaste (CR) tai osittainen vaste (PR) ilman sellaista systeemisten lisähoitojen tarvetta, joka olisi johtunut aiemmasta etenemisestä, haittatapahtumien komplisoimasta vasteesta (mixed response) tai vasteen puuttumisesta. Vasteen arvioi tutkija Harrisin ym. (2016) kriteerien perusteella.

Keskeinen toissijainen päätemuuttuja oli sellaisten potilaiden osuus, jotka olivat saavuttaneet CR- tai PR-vasteen päivään 28 mennessä ja joilla CR- tai PR-vaste säilyi päivään 56 asti.

REACH2-tutkimuksen ensisijainen tavoite saavutettiin. Kokonaisvasteosuus hoitopäivänä 28 oli Jakavi-ryhmässä suurempi (62,3 %) kuin parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä (39,4 %). Hoitoryhmien välinen ero oli tilastollisesti merkitsevä (ositettu Cochrane–Mantel–Haenszelin testi $p < 0,0001$, kaksitahoinen; kerroinsuhde 2,64; 95 %:n luottamusväli 1,65–4,22).

Lisäksi täydellisen vasteen saaneiden osuus oli Jakavi-ryhmässä suurempi (34,4 %) kuin parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä (19,4 %).

Kokonaisvasteosuus päivänä 28 oli Jakavi-ryhmässä 76 % potilailla, joilla oli asteen II käänneishyljintä, 56 % potilailla, joilla oli asteen III käänneishyljintä, ja 53 % potilailla, joilla oli asteen IV käänneishyljintä. Parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä vastaava osuus oli 51 % potilailla, joilla oli asteen II käänneishyljintä, 38 % potilailla, joilla oli asteen III käänneishyljintä, ja 23 % potilailla, joilla oli asteen IV käänneishyljintä.

Sairaus oli edennyt 2,6 %:lla niistä Jakavi-ryhmän potilaista ja 8,4 %:lla niistä parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmän potilaista, jotka eivät olleet saaneet vastetta päivän 28 kohdalla.

Kokonaistulokset on esitetty taulukossa 9.

Taulukko 9 Kokonaisvasteosuus päivän 28 kohdalla REACH2-tutkimuksessa

	Jakavi N = 154		Paras saatavilla oleva hoito N = 155	
	n (%)	95 %:n luottamusväli	n (%)	95 %:n luottamusväli
Vasteen saaneet yhteensä	96 (62,3)	54,2–70,0	61 (39,4)	31,6–47,5
Kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli)	2,64 (1,65–4,22)			
p-arvo (kaksitahoinen)	p < 0,0001			
Täydellinen vaste	53 (34,4)		30 (19,4)	
Osittainen vaste	43 (27,9)		31 (20,0)	

Tietojen primaarianalyysin perusteella (tiedonkeruun katkaisupiste 25.7.2019) tutkimuksen keskeinen toissijainen päätetapahtuma saavutettiin. Pitkäkestoisten vasteiden kokonaisosuus päivän 56 kohdalla oli 39,6 % (95 %:n luottamusväli 31,8–47,8) Jakavi-ryhmässä ja 21,9 % (95 %:n luottamusväli 15,7–29,3) parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä. Hoitoryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero (kerroinsuhde 2,38; 95 %:n luottamusväli 1,43–3,94; p = 0,0007). Täydellisen vasteen saaneiden potilaiden osuus oli 26,6 % Jakavi-ryhmässä ja 16,1 % parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä. Yhteensä 49 alun perin parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmään satunnaistettua potilasta (31,6 %) siirtyi Jakavi-ryhmään.

Krooninen käännteishyljintä

REACH3-tutkimuksessa 329 potilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea kortikosteroidihoitoon reagoimaton krooninen käännteishyljintä, satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Jakavi-hoitoa tai parasta saatavilla olevaa hoitoa. Potilaat ositettiin sen perusteella, mikä oli kroonisen käännteishyljinnän vaikeusaste satunnaistamishetkellä. Käännteishyljintä määriteltiin kortikosteroidihoitoon reagoimattomaksi, jos vastetta ei ollut saatu tai sairaus eteni 7 päivän jälkeen, jos sairaus jatkui 4 viikkoa tai jos kortikosteroidiannoksen vähittäinen pienentäminen epäonnistui kahdesti.

Tutkija valitsi parhaan saatavilla olevan hoidon potilaskohtaisesti. Vaihtoehtoihin kuuluivat kehonulkoinen fotofereesi (ECP), pieniannoksinen metotreksaatti (MTX), mykofenolaattimofetiili (MMF), mTORin estäjät (everolimuusi tai sirolimuusi), infliksimabi, rituksimabi, pentostatiini, imatinibi ja ibrutinibi.

Jakavi-hoidon tai parhaan saatavilla olevan hoidon lisäksi potilaat olivat saattaneet saada tavanomaista allogeenisen kantasolusiirron tukihoidoa, kuten infektiolääkkeitä ja verensiirtoja. Kortikosteroidien ja kalsineuriinin estäjien, kuten siklosporiinin tai takrolimuusin, sekä paikallisesti käytettävien tai inhaloitavien kortikosteroidien käytön jatkaminen oli sallittua hoitoyksikön ohjeiden mukaisesti.

Tutkimukseen voitiin ottaa mukaan potilaita, jotka olivat saaneet krooniseen käännteishyljintään yhtä muuta aiempaa systeemistä hoitoa kuin kortikosteroideja ja/tai kalsineuriinin estäjiä. Muiden kroonisen käännteishyljinnän systeemiseen hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden kuin kortikosteroidien ja kalsineuriinin estäjien aiemman käytön jatkaminen oli sallittua vain, jos valmisteita käytettiin kroonisen käännteishyljinnän estohoitoon (eli hoito oli aloitettu ennen kroonisen käännteishyljinnän toteamista) tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Parasta saatavilla olevaa hoitoa saaneet potilaat saivat siirtyä käyttämään ruksolitinibia hoitojakson 7 päivänä 1 tai sen jälkeen sairauden etenemisen, häittätapahtumien komplisoiman vasteen (mixed response), vasteen muuttumattomuuden, parhaan saatavilla olevan hoidon aiheuttaman toksisuuden tai kroonisen käännteishyljinnän uudelleenaktivoitumisen vuoksi.

Valmisteen tehosta sellaisten potilaiden hoidossa, joilla aktiivinen akuutti käänteishyljintä muuttuu krooniseksi käänteishyljinnäksi ilman kortikosteroidihoidon ja mahdollisen systeemisen hoidon annosten vähittäistä pienentämistä, ei ole tietoa. Tehosta luovuttajan lymfosyytti-infuusion (DLI) jälkeisen akuutin tai kroonisen käänteishyljinnän hoidossa tai potilailla, jotka eivät sietäneet steroidihoitoa, ei ole tietoa.

Jakavi-annoksen vaiheittainen pienentäminen oli sallittua hoitajakson 7 päivän 1 käynnin jälkeen.

Lähtötilanteen demografiset tiedot ja sairauden ominaispiirteet olivat samankaltaiset molemmissa hoitoryhmissä. Potilaiden mediaani-ikä oli 49 vuotta (vaihteluväli 12–76 vuotta). Tutkimukseen osallistuneista potilaista 3,6 % oli nuoria, 61,1 % oli miehiä ja 75,4 % oli valkoihoisia. Suurimmalla osalla osallistujista oli pahanlaatuinen perussairaus.

Kortikosteroidihoitoon reagoimattoman kroonisen käänteishyljinnän vaikeusaste toteamishetkellä oli samankaltainen molemmissa hoitoryhmissä. Käänteishyljintä oli keskivaikea 41 %:lla Jakavi-ryhmän ja 45 %:lla parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmän potilaista ja vaikea 59 %:lla Jakavi-ryhmän ja 55 %:lla parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmän potilaista.

Potilaiden riittämättömälle vasteelle kortikosteroidihoitoon Jakavi-ryhmässä ja parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä olivat ominaisia seuraavat tekijät: i) vasteen puuttuminen tai taudin eteneminen vähintään 7 päivää kestäneen, prednisoniannosta 1 mg/kg/vrk vastanneen kortikosteroidihoidon jälkeen (37,6 % Jakavi-ryhmässä ja 44,5 % parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä), ii) sairauden jatkuminen 4 viikkoa kestäneen, annoksella 0,5 mg/kg/vrk käytetyn hoidon jälkeen (35,2 % Jakavi-ryhmässä ja 25,6 % parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä) tai iii) kortikosteroidiriippuvuus (27,3 % Jakavi-ryhmässä ja 29,9 % parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä).

Koko potilasjoukossa iho-oireita oli 73 %:lla Jakavi-ryhmän potilaista ja 69 %:lla parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmän potilaista ja keuhko-oireita 45 %:lla Jakavi-ryhmän potilaista ja 41 %:lla parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmän potilaista.

Yleisimpiä aiemmin käytettyjä kroonisen käänteishyljinnän systeemisiä hoitoja olivat pelkät kortikosteroidit (43 %:lla Jakavi-ryhmän ja 49 %:lla parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmän potilaista) ja kortikosteroidien ja kalsineuriinin estäjien yhdistelmät (41 %:lla Jakavi-ryhmän ja 42 %:lla parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmän potilaista).

Ensisijainen päätemuuttuja oli kokonaisvasteisuus hoitajakson 7 päivänä 1. Se määriteltiin niiden potilaiden osuudeksi kummassakin ryhmässä, joilla saavutettiin täydellinen vaste tai osittainen vaste ilman sellaista lisähoitojen tarvetta, joka olisi johtunut aiemmasta etenemisestä, haittatapahtumien komplisoimasta vasteesta (mixed response) tai vasteen puuttumisesta. Vasteen arvioi tutkija National Institutes of Health -tutkimuslaitoksen (NIH) kriteerien perusteella.

Keskeinen toissijainen päätemuuttuja oli elossaolo ilman hoidon epäonnistumista (failure free survival, FFS), aika tapahtumaan -yhdistelmäpätemuuttuja, johon sisältyi ensimmäisenä ilmennyt seuraavista tapahtumista: i) perussairauden paheneminen tai uusiutuminen tai perussairaudesta johtuva kuolema, ii) muuhun kuin perussairauden pahenemiseen liittyvä kuolema tai iii) kroonisen käänteishyljinnän uuden systeemisen hoidon lisääminen tai aloittaminen.

REACH3-tutkimuksen ensisijainen tavoite saavutettiin. Primaarianalyysin ajankohtana (tiedonkeruun katkaisupäivä 8.5.2020) kokonaisvasteisuus viikon 24 kohdalla oli Jakavi-ryhmässä suurempi (49,7 %) kuin parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä (25,6 %). Hoitoryhmien välinen ero oli tilastollisesti merkitsevä (ositettu Cochrane–Mantel–Haenszelin testi $p < 0,0001$, kaksitahoinen; kerroinsuhde 2,99; 95 %:n luottamusväli 1,86–4,80). Tulokset on esitetty taulukossa 10.

Sairaus oli edennyt 2,4 %:lla niistä Jakavi-ryhmän potilaista ja 12,8 %:lla niistä parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmän potilaista, jotka eivät olleet saaneet vastetta hoitajakson 7 päivän 1 kohdalla.

Taulukko 10 Kokonaisvasteosuus hoitojakson 7 päivän 1 kohdalla REACH3-tutkimuksessa

	Jakavi N = 165		Paras saatavilla oleva hoito N = 164	
	n (%)	95 %:n luottamusväli	n (%)	95 %:n luottamusväli
Vasteen saaneet yhteensä	82 (49,7)	41,8–57,6	42 (25,6)	19,1–33,0
Kerroinsuhde (95 %:n luottamusväli)	2,99 (1,86–4,80)			
p-arvo (kaksitahoinen)	p < 0,0001			
Täydellinen vaste	11 (6,7)		5 (3,0)	
Osittainen vaste	71 (43,0)		37 (22,6)	

Keskeisen toissijaisen päätemuuttujan, elossaolon ilman hoidon epäonnistumista (failure free survival, FFS), osoitettiin olevan Jakavi-ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi 63 % pidempi kuin parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä (riskisuhde [HR] 0,370; 95 %:n luottamusväli 0,268–0,510, p<0.0001). 6 kuukauden kohdalla suurin osa FFS-tapahtumista kuului luokkaan ”kroonisen käänteishyljinnän uuden systeemisen hoidon lisääminen tai aloittaminen” ja tämän tapahtuman todennäköisyys oli 13,4 % Jakavi-ryhmässä ja 48,5 % parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä. Todennäköisyys tapahtumalle ”perussairauden paheneminen” oli 2,46 % Jakavi-ryhmässä ja 2,57 % parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä. Todennäköisyys tapahtumalle ”muuhun kuin perussairauden pahenemiseen liittyvä kuolema” oli 9,19 % Jakavi-ryhmässä ja 4,46 % parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä. Kumulatiivisissa esiintymistiheyksissä ei ollut eroja hoitojen välillä keskityttäessä vain muuhun kuin perussairauden pahenemiseen liittyvään kuolemaan.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Jakavi-valmisteen käytöstä MF:n ja PV:n hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä. Käsitystä Jakavin turvallisuudesta ja tehosta pediatriisilla (vähintään 12-vuotiailla) käänteishyljintää sairastavilla potilailla tukee näyttö satunnaistetuista vaiheen 3 tutkimuksista REACH2 ja REACH3 (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa). REACH2-tutkimuksessa vaste todettiin päivän 28 kohdalla 4:llä 5:stä akuuttia käänteishyljintää sairastavasta nuoresta potilaasta ruksolitini-biryhmässä (3:lla täydellinen vaste ja 1:llä osittainen vaste) ja 3:lla 4:stä nuoresta potilaasta parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä (3:lla täydellinen vaste). REACH3-tutkimuksessa vaste todettiin hoitojakson 7 päivän 1 kohdalla 3:lla 4:stä kroonista käänteishyljintää sairastavasta nuoresta potilaasta ruksolitini-biryhmässä (kaikilla osittainen vaste) ja 2:lla 8:sta nuoresta potilaasta parhaan saatavilla olevan hoidon ryhmässä (molemmilla osittainen vaste).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ruksolitini-bi kuuluu biofarmaseuttisen BCS-luokituksen luokkaan 1. Sen läpäisevyys ja liukoisuus ovat suuret ja jakaantuminen nopeaa. Kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otettu ruksolitini-bi imeytyy nopeasti, ja maksimipitoisuudet plasmassa (C_{max}) saavutetaan noin 1 tunnin kuluttua annoksesta. Ihmisillä tehdyn massatasapainotutkimuksen perusteella suun kautta otettu ruksolitini-bi imeytyy vähintään 95-prosenttisesti joko kanta-aineena tai ensikierron metabolian aikana muodostuvina metaboliitteina. Ruksolitini-bin C_{max} -keskiarvo ja kokonaisaltistuksen (AUC) keskiarvo suurenevät suhteessa annokseen 5 - 200 mg kerta-annoksilla. Ruksolitini-bin farmakokinetiikka ei muuttunut kliinisesti merkittävässä määrin, kun lääke otettiin runsasrasvaisen aterian yhteydessä. C_{max} -keskiarvo pieneni kohtalaisesti (24 %), kun taas AUC-keskiarvo pysyi lähes ennallaan (4 % suurenema), kun lääke otettiin runsasrasvaisen aterian yhteydessä.

Jakautuminen

MF- ja PV-potilailla keskimääräinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on noin 75 litraa. Kliinisesti relevantteina pitoisuuksina ruksolitinibi sitoutuu noin 97-prosenttisesti plasman proteiineihin, lähinnä albumiiniin, *in vitro*. Rotilla tehdyssä koko kehon autoradiografiatutkimuksessa todettiin, että ruksolitinibi ei läpäise veri-aivoestettä.

Biotransformaatio

Ruksolitinibi metaboloituu pääosin CYP3A4:n kautta (> 50 %). Lisäksi metaboliaan osallistuu CYP2C9. Ihmisen plasmassa esiintyy eniten kanta-ainetta, jota on noin 60 % verenkierron lääkeperäisestä materiaalista. Plasmassa esiintyy kahta merkittävää aktiivista metaboliittia, joiden AUC-arvot olivat 25 % ja 11 % kanta-aineen AUC-arvosta. Näiden metaboliittien JAK-kinaasiin kohdistuva farmakologinen aktiivisuus on 1/2 - 1/5 kanta-aineen vastaavasta aktiivisuudesta. Kaikki aktiiviset metaboliitit aiheuttavat yhdessä 18 % ruksolitinibin kokonaisfarmakodynamiikasta. *In vitro* -tutkimusten perusteella kliinisesti relevantit ruksolitinibipitoisuudet eivät estä CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-entsyymejä eikä CYP3A4:ää, eivätkä aikaansaa voimakasta CYP1A2-, CYP2B6- tai CYP3A4-induktiota. *In vitro* -tiedot viittaavat siihen, että ruksolitinibi saattaa estää P-gp:tä ja BCRP:tä.

Eliminaatio

Ruksolitinibi eliminoituu lähinnä metaboloitumalla. Ruksolitinibin eliminaation puoliintumisajan keskiarvo on noin 3 tuntia. Kun terveille aikuisille annettiin kerta-annos [¹⁴C]-leimattua ruksolitinibia suun kautta, aine eliminoitui lähinnä metaboloitumalla. 74 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 22 % ulosteeseen. Alle 1 % erittyneestä kokonaisradioaktiivisuudesta erittyi muuttumattoman kanta-aineen muodossa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Sekä kerta-annostutkimuksissa että toistuvaisannostutkimuksissa todettiin lineaarisuus suhteessa annokseen.

Erityisryhmät

Vartalon pinta-alan, iän, sukupuolen tai etnisen taustan vaikutus

Terveillä henkilöillä suoritetun tutkimusten perusteella sukupuolen ja etnisen taustan ei todettu vaikuttavan olennaisesti ruksolitinibin farmakokinetiikkaan. MF-potilailla tehdyssä populaatiofarmakokinetiikan tutkimuksessa ei todettu ilmeistä yhteyttä peroraalisen puhdistuman ja iän tai etnisen taustan välillä. Ennustettu peroraalinen puhdistuma oli naisilla 17,7 l/h ja miehillä 22,1 l/h. Yksilöllinen vaihtelu MF-potilailla oli 39 %. PV-potilailla puhdistuma oli 12,7 l/h. Yksilöllinen vaihtelu oli 42 % eikä selkeää suhdetta oraalisen puhdistuman ja sukupuolen, potilaan iän tai rodun välillä havaittu PV-potilailla suoritetun populaatiofarmakokineettisen arvioinnin perusteella. Puhdistuma oli 10,4 l/h potilailla, joilla oli akuutti käänneishyljintä, ja 7,8 l/h potilailla, joilla oli krooninen käänneishyljintä. Tutkittavien välinen vaihtelu oli 49 %. Selkeää suhdetta oraalisen puhdistuman ja sukupuolen, potilaan iän tai rodun välillä ei havaittu käänneishyljintää sairastavilla potilailla suoritetun populaatiofarmakokineettisen arvioinnin perusteella. Altistuminen lisääntyi käänneishyljintää sairastavilla potilailla, joilla oli alhainen vartalon pinta-ala. Keskimääräinen ennustettu altistuminen (AUC) oli 31 %, 22 % ja 12 % suurempi potilailla, joilla kehon pinta-alat olivat vastaavasti 1 m², 1,25 m² ja 1,5 m² tässä järjestyksessä, verrattaessa tyypilliseen aikuiseseen (1,79 m²).

Pediatriset potilaat

Jakavi-valmisteon farmakokinetiikkaa alle 18-vuotiaiden lasten MF:n tai PV:n hoidossa ei ole varmistettu. Farmakokineettinen profiili akuuttia tai kroonista käänteishyljintää sairastavilla nuorilla potilailla olivat verrattavissa koko potilaspopulaatiota koskeviin tietoihin (ks. kohta 5.1, ”Pediatriset potilaat”). Ruksolitiniibia ei ole vielä arvioitu akuuttia tai kroonista käänteishyljintää sairastavilla alle 12-vuotiailla pediatrialla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten toimintaa arvioitiin sekä MDRD:n (Modification of Diet in Renal Disease) että virtsaan erittyvän kreatiniinin avulla. 25 mg ruksolitiniibikerta-annoksen jälkeen ruksolitiniibialtistus oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla samaa luokkaa kuin henkilöillä, joiden munuaistoiminta oli normaali. Ruksolitiniibin metaboliittien AUC-arvoilla plasmassa oli kuitenkin taipumus suurentua munuaisten vajaatoiminnan vaikeutuessa, ja ne suurenvat eniten henkilöillä, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Ei tiedetä, onko lisääntyneellä metaboliittialtistuksella merkitystä lääkehoidon turvallisuuden kannalta. Annoksen muuttaminen on suositeltavaa, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ja loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 4.2). Ainoastaan dialyysipäivinä tapahtuva annostus vähentää altistumista metaboliiteille, mutta myös farmakodynaamista vaikutusta etenkin dialyysikertojen välisinä päivinä.

Maksan vajaatoiminta

25 mg ruksolitiniibikerta-annoksen jälkeen ruksolitiniibin AUC-keskiarvo suureni eriasteista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 87 % (lievä vajaatoiminta), 28 % (keskivaikea vajaatoiminta) ja 65 % (vaikea vajaatoiminta) verrattuna henkilöihin, joiden maksan toiminta oli normaali. AUC-arvon ja Child–Pugh-pisteillä mitatun maksan vajaatoiminnan asteen välillä ei ollut selvää yhteyttä. Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika oli maksan vajaatoimintapotilailla pidempi kuin terveillä verrokeilla (4,1 - 5,0 h ja 2,8 h). On suositeltavaa pienentää annosta noin 50 %, jos MF- tai PV-potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Käänteishyljintäpotilailla, joilla on käänteishyljintään liittymätön maksan vajaatoiminta, ruksolitiniibin aloitusannosta on pienennettävä 50 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ruksolitiniibia on arvioitu farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevissa tutkimuksissa ja yhdessä karsinogeenisuus-tutkimuksessa. Toistuvaisannostutkimuksissa ruksolitiniibin farmakologisen vaikutuksen kohde-elimiä ovat luuydin, ääreisveri ja imukudos. Koirilla havaittiin infektiota, joihin liittyi yleensä immunosuppressiota. Koiralla tehdyssä telemetriatutkimuksessa todettiin verenpaineen haitallista laskua ja sykkeen nopeutumista, ja hengitystutkimuksessa rotilla havaittiin hengityksen minuuttivavuuden haitallista pienenemistä. (Vapaan lääkeaineen C_{max} -arvoihin perustuvat) haitattoman pitoisuuden raja-arvot olivat koiratutkimuksissa 15,7 kertaa ja rottatutkimuksissa 10,4 kertaa suuremmat kuin ihmisen suurimmat suositusannokset (25 mg kahdesti vuorokaudessa). Ruksolitiniibin neurofarmakologisten vaikutusten arvioinnissa ei havaittu mitään vaikutuksia.

Nuorilla rotilla tehdyissä tutkimuksissa ruksolitiniibin anto vaikutti kasvua ja luustoa kuvaaviin mittareihin. Eläimillä todettiin luuston kasvun heikkenemistä, kun ≥ 5 mg/kg/vrk annosten anto aloitettiin päivänä 7 syntymän jälkeen (verrattavissa vastasyntyneeseen ihmiseen) ja ≥ 15 mg/kg/vrk annosten anto aloitettiin päivänä 14 tai päivänä 21 syntymän jälkeen (verrattavissa ihmisellä pikkulapseen, 1–3-vuotiaaseen). Kun ≥ 30 mg/kg/vrk annosten anto aloitettiin päivänä 7 syntymän jälkeen, todettiin murtumia ja rottien varhaista lopettamista. Vapaan lääkeaineen AUC-arvon perusteella laskettu NOAEL-altistustaso (taso, jolla ei todeta mitään haittavaikutuksia) nuorilla rotilla, joiden hoito aloitettiin aikaisintaan päivänä 7 syntymän jälkeen, oli 0,3-kertainen verrattuna aikuisiin potilaisiin, jotka saavat 25 mg:n annoksia kahdesti vuorokaudessa. Luuston kasvun heikkenemistä ja murtumia todettiin, kun altistus oli 1,5-kertainen (luuston kasvun heikkeneminen) tai 13-kertainen (murtumat) verrattuna aikuisiin potilaisiin, joka saa 25 mg:n annoksia kahdesti vuorokaudessa. Yleisesti ottaen vaikutukset olivat vaikeampia, kun valmisteon anto aloitettiin varhemmin syntymän jälkeen. Luuston kehitystä lukuun ottamatta ruksolitiniibin vaikutukset olivat nuorilla rotilla

samankaltaiset kuin aikuisilla rotilla. Nuoret rotat ovat aikuisia rottia herkempiä ruksolitinin aiheuttamalle toksisuudelle.

Eläintutkimuksissa ruksolitini pienensi sikiöpainoa ja lisäsi jo kiinnittyneiden alkioiden menetystä. Teratogeenisuudesta ei havaittu minkäänlaisia merkkejä rotilla eikä kaneilla. Altistusmarginaalit olivat kuitenkin pienet suhteessa suurimpaan kliinisesti käytettävään annokseen, joten tulosten sovellettavuus käyttöön ihmisillä on siten rajallinen. Hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta ei havaittu. Pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa havaittiin, että tiineyden kesto piteni hieman, implantaatiokohtien määrä väheni ja syntyneiden poikasten määrä väheni. Poikasilta havaittiin alentunutta alkupainon keskiarvoa ja lyhytaikaista keskipainon nousun hidastumista. Ruksolitini ja/tai sen metaboliitit erittyivät imettävien rottien maitoon pitoisuuksina, jotka olivat 13 kertaa emon plasman lääkepitoisuuksia suuremmat. Ruksolitini ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen. Ruksolitini ei ollut karsinogeeninen siirtogeenisessä Tg.rasH2-hiirimallissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Povidoni K30
Hydroksipropyyliselluloosa, 300–600 cps
Laktoosimonohydraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PCTFE/alumiini-läpipainopakkaukset, joissa 14 tai 56 tablettia, tai monipakkaukset, joissa 168 (kolme 56 tabletin pakkausta) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja tai -tyyppejä ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Jakavi 5 mg tabletti
EU/1/12/773/004-006

Jakavi 10 mg tabletti
EU/1/12/773/014-016

Jakavi 15 mg tabletti
EU/1/12/773/007-009

Jakavi 20 mg tabletti
EU/1/12/773/010-012

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. elokuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 24. huhtikuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKKÖPAKKAUKSEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 5 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

14 tablettia
56 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/773/004	14 tablettia
EU/1/12/773/005	56 tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 5 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

Monipakkaus: 168 (kolme 56 tabletin pakkausta) tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/773/006 168 tablettia (3 x 56)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 5 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

56 tablettia. Monipakkauksen osa. Ei erikseen myytäväksi.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/773/006 168 tablettia (3 x 56)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 5 mg tabletti
ruksolitinibi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai



ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKKÖPAKKAUKSEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 10 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 10 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

14 tablettia
56 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/773/014	14 tablettia
EU/1/12/773/015	56 tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 10 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 10 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

Monipakkaus: 168 (kolme 56 tabletin pakkausta) tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/773/016 168 tablettia (3 x 56)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 10 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 10 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

56 tablettia. Monipakkauksen osa. Ei erikseen myytäväksi.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/773/016 168 tablettia (3 x 56)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 10 mg tabletti
ruksolitiniibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai



ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 15 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 15 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

14 tablettia
56 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/773/007	14 tablettia
EU/1/12/773/008	56 tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 15 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 15 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

Monipakkaus: 168 (kolme 56 tabletin pakkausta) tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/773/009 168 tablettia (3 x 56)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 15 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 15 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

56 tablettia. Monipakkauksen osa. Ei erikseen myytäväksi.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/773/009 168 tablettia (3 x 56)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 15 mg tabletti
ruksolitinibi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai



ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKÖPAKKAUKSEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 20 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 20 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

14 tablettia
56 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/773/010	14 tablettia
EU/1/12/773/011	56 tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Jakavi 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 20 mg tabletti
ruksolitiniibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 20 mg ruksolitiniibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

Monipakkaus: 168 (kolme 56 tabletin pakkausta) tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/773/012 168 tablettia (3 x 56)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 20 mg tabletti
ruksolitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 20 mg ruksolitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

56 tablettia. Monipakkauksen osa. Ei erikseen myytäväksi.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/773/012 168 tablettia (3 x 56)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jakavi 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jakavi 20 mg tabletti
ruksolitinibi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai



B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Jakavi 5 mg tabletti

Jakavi 10 mg tabletti

Jakavi 15 mg tabletti

Jakavi 20 mg tabletti

ruksolitinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Jakavi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Jakavi-valmistetta
3. Miten Jakavi-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Jakavi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Jakavi on ja mihin sitä käytetään

Jakavin vaikuttava aine on ruksolitinibi.

Jakavia käytetään suurentuneen pernan tai myelofibroosiin, eli tiettyyn harvinaiseen verisyöpään, liittyvien oireiden hoitoon aikuisilla.

Jakavia käytetään myös polysytemia veran hoitoon aikuisilla potilailla, jotka ovat resistenttejä hydroksiureahoidolle tai jotka eivät siedä tätä hoitoa.

Jakavia käytetään myös käänteishyljinnän hoitoon vähintään 12-vuotiailla ja aikuisilla potilailla. Käänteishyljintä jaetaan kahteen muotoon. Varhainen muoto eli akuutti käänteishyljintä kehittyy yleensä pian siirron jälkeen ja voi vaikuttaa ihoon, maksaan ja ruoansulatuskanavaan. Toinen muoto eli krooninen käänteishyljintä kehittyy myöhemmin, yleensä viikkojen tai kuukausien kuluttua siirrosta. Krooninen käänteishyljintä voi vaikuttaa lähes mihin tahansa elimeen.

Miten Jakavi vaikuttaa

Myelofibroosiin liittyy tyypillisesti pernan suurenemista. Myelofibroosi on luuydinsairaus, jossa luuydin korvautuu arpikudoksella. Poikkeava luuydin ei enää pysty tuottamaan riittävästi normaaleja verisoluja, mikä johtaa pernan huomattavaan suurenemiseen. Jakavi salpaa tiettyjen entsyymien (ns. Janus-kinaasien) vaikutuksen ja pienentää siten myelofibroosipotilaiden pernan kokoa sekä lievittää oireita, mm. myelofibroosipotilaiden kuumetta, yöhikoilua, luukipua ja laihtumista. Jakavi voi pienentää osaltaan vakavien veri- tai verisuonikomplikaatioiden riskiä.

Polysytemia vera on luuytimen häiriö, jossa luuydin tuottaa liian paljon punasoluja. Veren lisääntyneen punasolumäärän seurauksena se muuttuu sakeammaksi. Jakavi voi lievittää polysytemia veraa sairastavien potilaiden oireita sekä pienentää heidän pernansa kokoa ja tuotettua punasolutilavuutta salpaamalla selektiivisesti tiettyjä entsyymejä, joita kutsutaan janus-kinaaseiksi (JAK1 ja JAK2). Näin lääke voi mahdollisesti vähentää vakavien veri- tai verisuonikomplikaatioiden riskiä.

Käänteishyljintä on siirron jälkeen ilmenevä komplikaatio, joka kehittyy, kun luovuttajalta saadun siirteen (esimerkiksi luuytimen) tietyt solut (T-solut) eivät tunnista siirteen saajan soluja tai elimiä vaan hyökkäävät niitä vastaan. Jakavi salpaa selektiivisesti tiettyjä entsyymejä, joita kutsutaan janus-kinaaseiksi (JAK1 ja JAK2), ja vähentää siten akuutin ja kroonisen käänteishyljinnän oireita ja löydöksiä sekä johtaa taudin lievittymiseen ja siirrettyjen solujen eloonjäämiseen.

Jos sinulla on kysyttävää Jakavin vaikutuksesta tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärisi puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Jakavi-valmistetta

Noudata kaikkia lääkärisi antamia ohjeita huolellisesti. Ne saattavat erota tässä selosteessa annettavista yleisohjeista.

Älä käytä Jakavi-valmistetta

- jos olet allerginen ruksolitiniinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet raskaana tai imetät.

Jos jompikumpi näistä koskee sinua, kerro asiasta lääkäriin, joka sitten päättää, tuleeko sinun aloittaa Jakavi-hoito vai ei.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkäriin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Jakavi-valmistetta

- jos sinulla on mikä tahansa infektio (tulehdus). Infektiosi on mahdollisesti hoidettava ennen Jakavi-hoidon aloittamista. On tärkeää, että kerrot lääkäriillesi, jos sinulla on joskus ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut läheisessä kontaktissa jonkun tuberkuloosia sairastavan tai sairastaneen kanssa. Lääkärisi saattaa tehdä kokeita selvittääkseen, onko sinulla tuberkuloosi tai muita infektioita. On tärkeää, että kerrot lääkäriillesi, jos sinulla on joskus ollut hepatiitti B.
- jos sinulla on mitä tahansa munuaisvaivoja. Lääkäriin saattaa olla tarpeen määrätä sinulle tavallisesta poikkeava Jakavi-annos.
- jos sinulla on tai on ollut maksavaivoja. Lääkäriin saattaa olla tarpeen määrätä sinulle tavallisesta poikkeava Jakavi-annos.
- jos käytät muita lääkkeitä (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Jakavi”).
- jos sinulla on joskus ollut tuberkuloosi.
- jos sinulla on joskus ollut syöpä, erityisesti ihosyöpä.
- jos sinulla on tai on joskus ollut sydänvaivoja.
- jos olet täyttänyt 65 vuotta. 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla voi olla suurentunut riski sydänongelmiin, kuten sydäninfarktiin, sekä joihinkin syöpäsairauksiin.
- jos tupakoit tai olet aiemmin tupakoinut.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa Jakavi-hoidon aikana

- jos sinulla on odottamatonta mustelmanmuodostusta ja/tai verenvuotoa, poikkeavaa väsymystä tai hengenahdistusta rasituksen aikana tai levossa, jos olet poikkeavan kalpea tai jos sairastat usein infektioita (veriarvojen häiriöiden merkkejä).
- jos sinulla on kuumetta, vilunväireitä tai muita infektioiden oireita.
- jos sinulla on kroonista yskää, johon liittyy verisiä ysköksiä, kuumetta, yöhikoilua ja painon laskua (nämä voivat olla merkkejä tuberkuloosista).
- jos sinulla on jokin seuraavista oireista tai joku läheisistäsi huomaa sinussa jonkin seuraavista oireista: sekavuus tai ajatustoiminnan vaikeudet, tasapainon menetys tai kävelyvaikeudet, kömpelyys, puhevaikeudet, toispuoleinen kehon voimien väheneminen tai heikkous, näön sumentuminen ja/tai menetys. Nämä voivat olla merkkejä vakavasta tulehduksesta aivoissa ja lääkäri voi suosittaa lisätutkimuksia ja -seurantaa.
- jos saat kivuliaan, rakkulaisen ihottuman (vyöruusun merkkejä).
- jos huomaat ihomuutoksia. Nämä saattavat vaatia lisähuomiota, sillä tiettyjä ihosyöpätyyppejä (ei-melanoomatyyppejä) on raportoitu.
- jos sinulle tulee äkillisesti hengenahdistusta tai hengitysvaikeuksia, rintakipua tai kipua yläselässä, ylä- tai alaraajaturvotusta, alaraajan kipua tai arkuutta tai ylä- tai alaraajan punoitusta tai värinmuutos, sillä nämä voivat olla merkkejä laskimotukoksesta.

Verikokeet

Ennen Jakavi-hoidon aloittamista lääkäri tekee verikokeita määrittääkseen sinulle sopivimman aloitusannoksen. Hoidon aikana tehdään lisää verikokeita, jotta lääkäri pystyy seuraamaan verisoluarvoja (valkosolut, punasolut ja verihiutaleet) ja arvioimaan, miten hyvin hoito vaikuttaa kohdallasi ja onko Jakavilla ei-toivottua vaikutusta näihin soluihin. Lääkärin on ehkä muutettava annosta tai lopetettava hoito. Ennen Jakavi-hoidon aloittamista ja hoidon aikana lääkäri tutkii huolellisesti, onko sinulla infektion merkkejä tai oireita. Lääkäri myös tarkastaa säännöllisesti lipidiarvot (rasva-arvot) verestäsi.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 18-vuotiaiden myelofibroosia tai polysytomia veraa sairastavien lasten eikä nuorten hoitoon, sillä sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Käänteishyljinnän hoidossa Jakavia voidaan käyttää vähintään 12-vuotiaiden potilaiden hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Jakavi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää mainita seuraavista lääkkeistä, joissa on mitä tahansa seuraavista vaikuttavista aineista, sillä lääkärin on ehkä muutettava Jakavi-annosta.

Seuraavat lääkkeet saattavat suurentaa Jakavi-hoidon haittavaikutusriskiä:

- Tetyt infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, esim. sieni-infektiolääkkeet (kuten keto-konatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, flukonatsoli ja vorikonatsoli), tiettyntyyppisten bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (antibiootit, esim. klaritromysiini, telitromysiini, siprofloksasiini tai erytromysiini), virusinfektiolääkkeet, myös HIV-infektion/AIDSin hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. amprenaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri), C-hepatiittilääkkeet (bosepreviiri, telapreviiri).
- Nefatsodoni, masennuslääke.
- Mibefradiili tai diltiatseemi, verenpaineen ja kroonisen rasisrintakivun hoitoon.
- Simetidiini, närästyslääke.

Seuraavat saattavat heikentää Jakavin tehoa:

- Avasimibi, sydäntautilääke.
- Fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali tai muut epilepsialääkkeet.
- Rifabutiini tai rifampisiini, tuberkuloosilääkkeitä.
- Mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste.

Jakavi-hoidon aikana ei saa koskaan aloittaa uuden lääkkeen käyttöä tarkistamatta ensin asiaa Jakavi-hoitoa määränneeltä lääkäriltä. Tämä koskee sekä reseptilääkkeitä että itsehoitolääkkeitä, rohdosvalmisteita ja vaihtoehtohoitoja.

Raskaus ja imetys

Jakavia ei saa käyttää raskauden aikana. Keskustele lääkärin kanssa asianmukaisten ehkäisykeinojen käytöstä Jakavi-hoidon aikana.

Älä imetä Jakavi-hoidon aikana. Kerro lääkärille, jos imetät.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja autoa äläkä käytä koneita, jos sinua huimaa Jakavin ottamisen jälkeen.

Jakavi sisältää laktoosia ja natriumia

Jakavi sisältää laktoosia (maitosokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Jakavi-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jakavi-annos riippuu potilaan veriarvoista. Lääkäri määrittää verisoluarvosasi ja päättää sinulle sopivimman annoksen, etenkin, jos sinulla on maksa- tai munuaisvaivoja.

- Suositeltu aloitusannos myelofibroosin hoidossa on 5 mg kahdesti vuorokaudessa, 10 mg kahdesti vuorokaudessa, 15 mg kahdesti vuorokaudessa tai 20 mg kahdesti vuorokaudessa veriarvoistasi riippuen.
- Suositeltu aloitusannos polysytomia veran ja käänteishyljinnän hoidossa on 10 mg kahdesti vuorokaudessa.
- Enimmäisannos on 25 mg kahdesti vuorokaudessa.

Lääkäri kertoo aina täsmälleen, montako Jakavi-tablettia sinun kuuluu ottaa.

Hoidon aikana lääkäri saattaa pienentää tai suurentaa annosta, jos tämä on verikoetulosten perusteella tarpeen, jos sinulla on maksa- tai munuaisvaivoja tai jos tarvitset myös tiettyjä muita lääkityksiä.

Jos saat dialyysihoidtoa, ota joko kerta-annos tai kaksi erillistä annosta Jakavia vain dialyysipäivinä dialyysihoitokerran päättymisen jälkeen. Lääkäri neuvoo, tuleeko sinun ottaa yksi vai kaksi annosta ja montako tablettia kuhunkin annokseen kuuluu.

Ota Jakavi samaan aikaan joka päivä, joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Jatka Jakavin käyttöä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Lääke on tarkoitettu pitkäaikaishoittoon.

Lääkäri seuraa vointiasi säännöllisesti varmistaakseen, että hoito vaikuttaa halutulla tavalla.

Jos sinulla on kysyttävää Jakavi-hoidon kestosta, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos sinulla on tiettyjä haittavaikutuksia (esim. veriarvojen häiriöitä), lääkäri saattaa muuttaa Jakavi-annosta tai kehottaa sinua keskeyttämään Jakavi-hoidon joksikin aikaa.

Jos otat enemmän Jakavi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa enemmän Jakavia kuin lääkäri on määrännyt, ota heti yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos unohtat ottaa Jakavi-valmistetta

Jos unohtat ottaa Jakavia, ota vain seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Jakavi-valmisteen oton

Myelofibroosiin tai polysytemia veraan liittyvät oireet saattavat uusiutua, jos keskeytät Jakavi-hoidon. Käänteishyljinnän hoidossa Jakavi-annosta voidaan pienentää tai Jakavi-hoito voidaan lopettaa, jos saavutat hoitovasteen. Tällöin lääkäri valvoo hoidon muuttamista. Älä siis lopeta Jakavi-hoitoa äläkä muuta Jakavin annosta, ellet ole keskustellut asiasta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Useimmat Jakavin haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikkeitä ja häviävät yleensä muutaman hoitopäivän tai -viikon kuluttua.

Myelofibroosi ja polysytemia vera

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

Jos saat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon ennen kuin otat seuraavan annoksen:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- mikä tahansa merkki maha- tai suolistoverenvuodosta, kuten mustat tai verensekaiset ulosteet tai verioksennukset
- odottamattomat mustelmat ja/tai verenvuodot, tavallisesta poikkeava väsymys, hengästyneisyys liikunnan yhteydessä tai levossa, poikkeavan kalpea iho tai toistuvat infektiot (mahdollisia oireita vereen liittyvistä häiriöistä)
- kivulias ja rakkulainen ihottuma (mahdollisia vyöruusun, eli *Herpes zosterin*, oireita)
- kuume, vilunväreet tai muut infektioiden oireet
- alhaiset veren punasoluarvot (*anemia*), valkosoluarvot (*neutropenia*) tai verihiutalearvot (*trombosytopenia*)

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- mikä tahansa aivoverenvuotoon viittaava merkki, kuten äkillisesti muuttunut tajunnan taso, jatkuva päänsärky, puutumisen, pistely, lihasheikkous tai halvaantumisoireet

Muut haittavaikutukset

Muita mahdollisia haittavaikutuksia luetellaan alla. Jos havaitset näitä haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- korkeat veren kolesteroli- tai rasva-arvot (*hypertriglyseridemia*)
- poikkeavat maksan toimintakoearvot
- huimaus
- päänsärky
- virtsatietulehdukset
- painonnousu
- kuume, yskä, hengitysvaikeudet tai kipu hengityksen yhteydessä, hengityksen vinkuminen, rintakipu hengityksen yhteydessä (mahdollisia keuhkokuumeen oireita)
- korkea verenpaine (*hypertensio*), joka saattaa olla myös huimauksen ja päänsärkyjen syytä
- ummetus
- veren lipaasipitoisuuden suureneminen

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- kaikkien kolmen verisolutyypin (punasolut, valkosolut, verihiutaleet) määrän väheneminen (*pansytopenia*)
- usein toistuvat ilmavaivat

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- tuberkuloosi
- hepatiitti B -infektion uudelleenaktivoituminen (oireita voivat olla ihon ja silmävalkuaisten keltaisuus, virtsan muuttuminen tummanruskeaksi, kipu vatsan oikealla puolella, kuume ja pahoinvointi tai oksentelu)

Käänteishyljintä

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

Jos saat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon ennen kuin otat seuraavan annoksen:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- kuume, kipu, punoitus ja/tai hengitysvaikeudet (mahdollisia sytomegaloviruksen aiheuttaman infektion oireita [*sytoegalovirusinfektio*])
- kuume, kipu virtsaamisen yhteydessä (mahdollisia virtsatieinfektion oireita)
- nopea syke, kuume, sekavuus ja tiheä hengitys (mahdollisia sepsiksen oireita; sepsis on vakava tila, jossa elimistön reagointi infektiioon käynnistää laaja-alaisen tulehdusreaktion)
- väsymys, uupumus, ihon kalpeus (mahdollisia anemian eli alhaisten veren punasoluarvojen oireita), usein toistuvat infektiot, kuume, vilunväreet, kurkkukipu tai suun haavaumat infektioiden vuoksi (mahdollisia neutropenian eli alhaisten veren valkosoluarvojen oireita), verenvuoto tai mustelmanmuodostus ilman syytä (mahdollisia trombosytopenian eli alhaisten verihiutalearvojen oireita)
- kaikkien kolmen verisolutyypin (punasolut, valkosolut ja verihiutaleet) määrän väheneminen (*pansytopenia*)

Muut haittavaikutukset

Muita mahdollisia haittavaikutuksia luetellaan alla. Jos havaitset näitä haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- korkeat kolesteroliarvot (*hyperkolesterolemia*)
- päänsärky
- korkea verenpaine (*hypertensio*)
- veren lipaasipitoisuuden suureneminen
- poikkeava verikoearvo, joka voi viitata mahdolliseen haimavaurioon (kohonnut amylaasiarvo)
- pahoinvointi
- poikkeavat maksan toimintakoearvot
- kohonnut veren lihasentsyymiarvo, joka voi viitata lihasvaurioon ja/tai lihaskudoksen hajoamiseen (kohonnut veren kreatiinifosfokinaasiarvo)
- kohonnut veren kreatiniiniarvo; kreatiniini on aine, jota munuaiset normaalisti poistavat virtsaan, ja sen suurentunut määrä veressä saattaa viitata munuaisten toiminnan häiriöön

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- kuume, kipu, punoitus ja/tai hengitysvaikeudet (mahdollisia BK-viruksen aiheuttaman infektion oireita)
- painonnousu
- ummetus

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Jakavi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa tai läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”Käyt. viim./EXP” jälkeen.

Säilytä alle 30°C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Jakavi sisältää

- Jakavin vaikuttava aine on ruksolitinibi.
- Yksi 5 mg Jakavi-tabletti sisältää 5 mg ruksolitinibia.
- Yksi 10 mg Jakavi-tabletti sisältää 10 mg ruksolitinibia.
- Yksi 15 mg Jakavi-tabletti sisältää 15 mg ruksolitinibia.
- Yksi 20 mg Jakavi-tabletti sisältää 20 mg ruksolitinibia.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, natriumtärkkelysglykolaatti, povidoni, hydroksiopropyyliselluloosa, laktoosimonohydraatti.

Jakavin kuvaus ja pakkauskoot

Jakavi 5 mg tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrus ”NVR” ja toisella puolella kaiverrus ”L5”.

Jakavi 10 mg tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrus ”NVR” ja toisella puolella kaiverrus ”L10”.

Jakavi 15 mg tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrus ”NVR” ja toisella puolella kaiverrus ”L15”.

Jakavi 20 mg tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, pitkänomaisia tabletteja, joiden toisella puolella on kaiverrus ”NVR” ja toisella puolella kaiverrus ”L20”.

Jakavi-tabletteja on saatavana läpipainopakkauksissa, joissa on 14 tai 56 tablettia tai monipakkauksissa, joissa on 168 (kolme 56 tabletin pakkausta) tablettia.

Kaikkia pakkausvaihtoehtoja ei välttämättä ole myynnissä sinun kotimaassasi.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

Valmistaja

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espanja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>